

Aus der II. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Schölmerich

Klinische Studien und Funktionsprüfungen
des cardiopulmonalen Systems unter Einwirkung
des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin
(Delta-Yohimbin, Ajmalicin)
als Stimulans

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von Siegfried Knopf aus Naumburg/Saale · Mainz 1966

Aus der II. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. Schölmerich

Klinische Studien und Funktionsprüfungen
des cardiopulmonalen Systems unter Einwirkung
des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin
(Delta-Yohimbin, Ajmalicin)
als Stimulans

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von Siegfried Knopf aus Naumburg/Saale · Mainz 1966

Professor Dr. med. Diethelm



Dekan: Professor Dr. med. Diethelm

Referent: Professor Dr. med. Knick

Korreferent: Professor Dr. med. Voit

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. Knick,
den Herren Privatdozenten Dr. Abel und Dr. Wagner
sowie Herrn Dr. Immel und Herrn Dr. Lange
für die bereitwillige Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

I n h a l t

	Seite
A. Einführung	1
1. Die Einteilung und Anwendung neuerer psychotroper Pharmaka	1
2. Wirkung der Neuroleptika (Rauwolfia-Alkaloide u. a.)	5
3. Rauwolfia-Alkaloid Raubasin als Psychotonika	7
4. Besprechung einiger Psychotonika	7
5. Problematik der Psychoanaleptika, speziell der Psychotonika in der Verkehrsmedizin	9
B. Klinische und experimentelle Forschungsergebnisse	12
1. Historisches über Ajmalicin	12
2. Chemie und Pharmakologie von Raubasin	14
a) Chemisch struktureller Aufbau	14
b) Pharmakologische Wirkungen im Tierversuch	15
3. Klinische Erfahrungen	17
a) Probleme bei der Beurteilung klinischer Prüfungen	17
b) Wirkung auf das Zentralnervensystem	18
I. Objektive Wirkung	19
II. Subjektive Wirkung	20
c) Kreislaufwirkung	22
d) Anwendungsmöglichkeiten und Indikationen von Raubasin	24
e) Raubasin Präparate	26
f) Nebenwirkungen und Kontraindikation	28
C. Eigene Untersuchungen	30
1. Methoden	30
a) Allgemeines über diagnostische Funktionsanalysen von Herz und Kreislauf	30
b) Methodik und Ablauf der cardiopulmonalen Funktionsprüfung - die Ergospirometrie	33
c) Ergänzende hämodynamische Kreislaufuntersuchungen (BÖGER-WEZLER)	35
d) Psychische Alteration und orientierende Prüfungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK	37

e) Klinische Prüfung und Selbstversuche	39
2. Versuchsgruppen	40
a) Beschreibung des Untersuchungsgutes	40
b) Applikationsform und Dosierung von Raubasin	42
3. Befunde und Resultate	43
a) Ergebnisse der ergospirometrischen Unter- suchungen, statistische Auswertung	43
b) Ergebnisse der ergänzenden physikalischen Kreislaufanalyse nach BÜGER-WEZLER	50
c) Ergebnisse der orientierenden Untersu- chungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK, psychische Alteration	52
d) Klinische Resultate und Selbstversuche mit Lygosin(R)	55
4. Beurteilung und Diskussion der klinisch- experimentellen Ergebnisse	58
D. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	62
Literaturverzeichnis	

A. Einführung :

1. Die Einteilung und Anwendung neuerer psychotroper Pharmaka

Psychotrope Substanzen - eine Gruppe von Pharmaka, die mit all ihren Untergruppen selektiv auf psychische Funktionen wirken. Einer Definition von DELAY und DENIKER entsprechend, werden alle Arzneimittel, die auf das Seelenleben und die Denkprozesse einwirken, sowie die menschlichen Emotionen und das persönliche Verhalten verändern als Psychopharmaka bezeichnet.

Ein ungezieltes Vordringen in das Seelische kennen wir schon seit langer Zeit, denn der Alkohol, die Bilsenkrautzubereitungen, die Hexensalben und die Rauschgifte der verschiedenen Kontinente, sowie das Baldrian und das Koffein besitzen, wie wir heute wissen, einen psychotropen Effekt.

Im Laufe der Jahrhunderte unterlagen die Auffassungen über Formen und Regeln der Therapie so manchen Schwankungen. Unsere heutigen therapeutischen Maßnahmen fundieren auf einer mit der Entwicklung der Heilkunde in allen Kulturkreisen einhergehenden weltweiten Empirie, insbesondere aber auf der zunehmenden Ausweitung der Naturwissenschaften

in den vergangenen hundert Jahren. Der entscheidende Fortschritt in der Arzneimittelforschung und Therapie ist allein auf die Leistungen der wissenschaftlichen Medizin zurückzuführen, wobei die Anwendung der modernen Chemotherapie mit ihren nachprüfbaren Forschungsergebnissen nicht mehr wegzudenken ist.

Unter ständig kritischen Abwägungen neuer Forschungsergebnisse bewährten sich mit Erfolg diejenigen Pharmaka, die klinisch und experimentell eine möglichst geringe Gefährdung des Patienten haben. Auch heute noch besitzen wir über die Wirkungsweise und Angriffspunkte einiger bewährter Medikamente keine eindeutigen und völlig gesicherten Untersuchungsergebnisse. Im wissenschaftlichen Denken müssen wir nicht nur allen Modeströmungen nüchtern gegenüber stehen, sondern Nutzen und Gefahren jeden therapeutischen Vorgehens gewissenhaft abwägen (KLEINSORGE).

Durch intensive systematische Forschungsarbeit und durch Erschließung neuer Wissensgebiete in den letzten Jahrzehnten hat die Pharmakologie in der Auffindung und Entwicklung neuer psychotroper Substanzen einen gewaltigen Aufschwung erhalten. Erst seit knapp 10 Jahren ist mit einer gezielten psychotropen Pharmakotherapie mit mehr oder weniger selektiver Wirkung auf das Zentralnervensystem durch die Einführung der Behandlung von Psychosen mit dem Phenothiazin-Derivat Chlorpromazin (= Megaphen ^(R)) durch DELAY und DENIKER begonnen worden. Mit der Anwendung und Weiterentwicklung neuerer psychotroper Substanzen ergab sich zwangsläufig aus den gesammelten Erfahrungen der Pharmakognosie ein neues Betätigungsfeld, das der Psychopharmakologie. Bei der Anwendung dieser zahlreichen neuartigen Pharmaka mit speziell psychotropen Effekten muß man sich jedoch auch über die Grenzen und Gefahren bewußt werden, da sie zum Teil noch keine exakt kausal angreifende Substanzen darstellen. Viele dieser Mittel wirken unspezifisch, allgemein beruhigend oder anregend auf zentralnervöse Funktionssysteme.

Immerhin wirkt ein Großteil dieser Pharmaka psychisch entspannend, ohne jedoch einen hypnotischen Effekt und toxische Bewußtseinsstörungen, quantitativer wie qualitativer Art herbeizuführen. Die sogenannten thymoleptisch reagierenden Mittel haben gewöhnlich eine antidepressive und antriebsbegünstigende Wirkung, ohne nennenswerte unliebsame Nebenerscheinungen zu zeigen.

Eine wesentliche psychiatrische Forderung ist, daß solche Medikamente möglichst geringe oder am besten gar keine Nebeneinflüsse auf psychische und somatische Leistungen ausüben sollen. Neben der alleinigen direkten Wirkung der Substanzen auf die Krankheit der Patienten, scheint die günstige psychotherapeutische Beeinflußbarkeit doch bedeutungsvoller zu sein, nicht nur auf dem Gebiet der Psychiatrie und Neurologie. In der heutigen modernen Behandlung müssen sich auch die Chirurgen, Gynäkologen, Internisten, Praktiker und andere Fachärzte mit den therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten, den Gefahren, den Grenzen und den Wirkungen solcher Pharmaka vertraut machen. Bei der unaufhaltsamen Perfektion der Technik, der Automatisierung und Industrialisierung, sowie den modernen Freizeitgestaltungen und Unterhaltungsmöglichkeiten ist eine negative Auswirkung auf die freie Entfaltung der Persönlichkeit nicht immer vermeidbar. Oft verbirgt sich hinter einem organischen Leiden, z. B. einer Gastritis, eine seelische Unausgeglichenheit, eine gewisse Nervosität, Angst oder sogar Gereiztheit. Auf die Frage nach der Reichweite psychischer Einflüsse im organischen Geschehen besteht nach HOFF kein Zweifel, daß der Umfang dieser Einwirkungen kaum zu überschätzen ist und daß psychische Einflüsse grundsätzlich in jedes Krankheitsgeschehen eingreifen können.

Was kann leichter und bequemer sein, als einfach nach der "Pille" zu greifen, um sich "seelisch auszugleichen" und jedem Konflikt aus dem Wege zu gehen.

Hinter dem eben Geschilderten verbirgt sich jedoch eine große Gefahr. Mit dem Verlangen täglich nach dem psychisch wirkenden Medikament zu greifen, kann sehr leicht eine Abhängigkeit oder Sucht entstehen, ganz besonders bei den stimulierenden Substanzen, wie Euphorika (Morphin, Cocain, Alkohol, Benzedrin, Eventin und Pervitin). Jede Verordnung von anregenden oder schmerzstillenden Mitteln, aber auch Appetitszügler aus der Ephedrinreihe, fördern mehr oder minder bei einer entsprechend disponierten Persönlichkeit die Entstehung einer Sucht. Ebenso können auch die Psychosedativa (Ataraktika, Tranquillantien), sowie die Kortikoide bei individuell unterschiedlichem euphorisierendem Effekt zur Sucht mit typischen Abstinenzerscheinungen führen. Diese Gefahr ist selbstverständlich bei den Opiaten, die unter dem Betäubungsmittelgesetz stehen, besonders groß (KLEINSORGE)

Die psychotropen Substanzen, welche einen wesentlichen Baustein in der heutigen Pharmakologie darstellen und in allen medizinischen Gebieten Anwendung finden, lassen sich nach DELAY und nach der Fassung von RÖSNER - obwohl die Psychopharmaka klinisch und chemisch-pharmakologisch nicht sauber trennbar sind - in nachfolgender Aufgliederung veranschaulichen:

I. Psycholeptika

- | | | |
|------------------|----------------------|---------------------|
| a) Neuroleptika | b) Ataraktika, Tran- | c) Hypnotika und |
| Thiaxanthen- | quillantien | Sedativa |
| derivate | bizyklische Ver- | Barbitursäureab- |
| Truxal (R) | bindungen der | kömmlinge |
| Azaphenothiazin- | Diphenylmethane | Neue "barbitur- |
| derivate = Thi- | Suavitil (R) | säurefreie" Schlaf- |
| pendylderivate | Karbaminsäure- | mittel |
| Dominal (R) | derivate | |
| Phenothiazine | Meprobramat | |
| Chlorpromazin | (in hohen Dosen | |
| | als Psycho- bzw. | |
| | Muskelrelaxans | |
| | wirkend) | |
| | Chlordiazepoxyd | |
| | Librium (R) | |

II. Psychoanaleptika

- | | | |
|---|------------------|------------------|
| a) Psychotonika,
Psychostimulan-
tia, Exzitantien | b) Thymoleptika | c) Euphorika |
| Coffein | Imipramin | Opium |
| Ephedrin (R) | Tofranil (R) | Alkohol |
| Weckamine: | Monoaminoxydase- | Morphin |
| Pervitin (R) | hemmer: | Cocain |
| Ritalin (R) | Niamid (R) | Nikotin |
| Preludin (R) | Marplan (R) | Codein |
| Eventin (R) | Nardil (R) | N ₂ O |
| Tradon (R) | | |
| Metrotonin (R) | | |
| Dimethylamino- | | |
| aethanol, in | | |
| den USA als | | |
| Deanol bezeich- | | |
| net | | |
| Vitamine | | |
| Hormone | | |

III. Psychodysleptika (psychotoxisch)

- | | |
|---|---|
| a) Hallucinogene, Phantastika, Eidetika | b) Depersonalisantia,
Psychomimetika |
| pflanzl. Ursprungs: | tierischer Her- |
| Mescaline | kunft: |
| Haschisch | Adrenochrom |
| (Marihuana) | Bufotenin |
| Muskarin | Adrenolutin |
| Dibenamin | Tryptamin |
| | und im weitesten
Sinne alle Rausch-
gifte |

Ergänzend sei noch erwähnt, daß im amerikanischen Schrifttum für den Begriff "psychotrop" gern die Bezeichnung "phrenotrop" oder "psychoaktiv" Anwendung findet, obwohl es sich um die gleiche Definition handelt.

2. Wirkung der Neuroleptika (Rauwolfia-Alkaloide u. a.)

Hinsichtlich dieser Arbeit wollen wir uns der II. Gruppe zuwenden, der Psychoanaleptika, und im besonderen von ihnen auf die Psychotonika eingehen, zu welcher das Rauwolfia-Alkaloid Raubasin eine Zugehörigkeit besitzt.

Zuvor möchten wir jedoch kurz die Wirkungen der Substanzen aus der I. Gruppe erläutern. Um sie zu charakterisieren

wurden die verschiedensten Termini gewählt: Ataraktika, Tranquillizer oder Tranquillantien, Neuroplegika, Neuroleptika, Psychoplegika, Psycholeptika, Antiphobika, zentrale Ganglienblocker, zentrale Relaxantien, zentrale Hemmer, Phrenopraktika, Hypnotika usw. Diese Klassifizierungen lassen sich jedoch alle unter dem großen Sammelbegriff Psychosedativa vereinigen. Wie schon die Definition ausdrückt, soll mit ihnen eine psychische Beruhigung und Entspannung ohne körperliche Müdigkeit erreicht werden. Laut Beschluß des internationalen Psychiaterkongresses 1957 in Zürich gehören diejenigen Pharmaka zu den Neuroleptika, die ausschließlich bei nichtdepressiven Psychosen wirken und eine Reduktion des zentral-nervösen Grundtonus, d. h. eine Dämpfung psychischer Funktionen erzielen. Je nach der Dosis, der Dauer und der individuellen Ausgangslage kann man mit den Neuroleptika eine Änderung der psychischen Grundbefindlichkeit, einen antihistaminen, antiemetischen Effekt, eine Verminderung der Aggressivität, eine tiefe Beruhigung, Apathie und Schlafwirkung erzielen. Hinzu kommt noch eine sehr wichtige Eigenschaft, wie z. B. bei den Rauwolfia Alkaloiden, nämlich die Regelung und Tonusminderung in den zentralen sympathischen Vasokonstriktionszentren.

Große Bedeutung haben die aus der Wurzel der indischen Pflanze Rauwolfia serpentina mehr als 30 isolierten Alkaloide erlangt, da sie mit ihrem peripher sympathikolytisch und spasmolytisch angreifenden Effekt in der Hochdrucktherapie zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten bieten. Bei dem Rauwolfiaalkaloid Ajmalin konnte auch ein koronarerweiternder Effekt und eine spezifische Wirkung auf Herzrhythmusstörungen, wie z. B. Vorhof- und Ventrikelextrasystolen und Tachyarrhythmie, beobachtet werden. Wichtiger Vertreter der Rauwolfiagruppe als Neuroleptikum ist das Reserpin (Serpasil^(R), Rivasin^(R), Sedaraupin^(R)) mit zwei typischen Hauptwirkungen: a) die von RUMPFF herausgestellte Behandlung "contra anxietatem" und b) als Antihypertonikum bei der essentiellen, nephrogenen, schwangerschaftstoxikosen

und hyperthyreotoxischen Hypertonie (G. KERSTEIN, E. STEIN).

3. Rauwolfia-Alkaloid Raubasin als Psychotonika

Der eben geschilderten Alkaloidgruppe mit s e d a t i v e n Eigenschaften stehen die der n i c h t - s e d a t i v wirkenden Alkaloide gegenüber, zu denen das Raubasin, sowie Yohimbin, Raupin und die Serpentin-Gruppe gehören. Der chemischen Struktur nach gehören sie zu den Rauwolfia-Alkaloiden, somit zu den Neuroleptika, sind aber hinsichtlich ihrer pharmakologischen und klinischen Wirkungen in die II. Gruppe (Psychotonika-Psychoanaleptika) einzugliedern, da sie nicht nur einen antihypertonischen Effekt haben, sondern vielmehr stimmungsregulierende und antriebssteigernde Eigenschaften besitzen (K. RÜSNER, H. KNOLL).

Unter der Bezeichnung Psychotonika bzw. Exzitantien können wir diejenigen Pharmaka zusammenfassen, die infolge ihrer allgemein belebenden Wirkung Ermüdungserscheinungen beseitigen, sowie den Antrieb und die elementaren Bewegungstriebsteigern. Als psychische Stimulantien sind die Psychotonika imstande, die geistige Leistungsfähigkeit steigern zu können und das Gefühl einer gewissen Beschwingtheit hervorzurufen. Auch haben sie zur Behebung der Hemmung bei leichteren Melancholien und als Appetitzügler Anwendung gefunden.

4. Besprechung einiger Psychotonika

Analeptische Wirkungen, erst in großen Dosen verabreicht, hat das Coffein purum. Als Trimethyl-xanthin in der Kaffeebohne, ein zentral und peripher wirksames Kreislaufmittel, wird es von uns wegen seiner anregenden Wirkung in Form von Tee oder Kaffee fast täglich eingenommen. Die Verträglichkeit ist individuell verschieden, geringe Dosis kann schon Schlaflosigkeit, Herzklopfen, Erregungszustände, Durchfall und Angstgefühl hervorrufen (H. GEBHARDT).

Ephedrin^(R) hat als Sympathikomimetikum starke Kreislaufwirkung, d. h. einen tonisierenden Effekt auf die Blutgefäße. Dem Adrenalin ähnlich, jedoch schwächer in seiner Wirkung wird es auch bei asthmatischen und allergischen Zuständen angewandt.

Methamphetamin (Pervitin^(R)), Amphetamin (Benzedrin^(R)) und Phenmetrazin (Preludin^(R)) gehören als psychische Stimulantien mit ihren sympathicomimetischen Wirkungen in die Gruppe der Weckamine, wobei sie nicht nur vorwiegend peripher angreifen, sondern auch zentral anregen. Pervitin^(R) ist als "Doping" beim Gesunden zur Überwindung von Müdigkeit oder zur Leistungssteigerung oft mißbraucht worden. Nach Abklingen der Wirkungen kommt es jedoch durch die völlige "Ausschöpfung der letzten Reserven" zu einem Erschlaffungs- und Katergefühl. Bei Propylhexedrin (Eventin^(R)) und Methylphenidat (Ritalin^(R)) - wie auch bei den vorher erwähnten Substanzen - sind Gewöhnung und Entstehung einer Sucht beobachtet worden, da sie als Appetitzügler durch direkten zentralen Angriff auch einen euphorisierenden Effekt besitzen (G. KUSCHINSKY, F. HAUSCHILD).

Bemerkenswert ist die anorexigene Wirksamkeit bei den folgenden Stoffen, bei denen praktisch die zentral stimulierenden und sympathicomimetischen Eigenschaften zurückgedrängt worden sind, wodurch natürlich viel weniger die Gefahr einer Sucht besteht, wie bei den bisherigen Pharmaka.

Eine verstärkte appetithemmende Wirkung finden wir z.B. bei Chlorphentermin (Avicol^(R)), Phenterminumresinat (Mirapront^(R)) und Alpha-Benzoyltriäthylamin (Regenon^(R)).

Hinsichtlich der chemischen Struktur hat 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin (Tradon^(R)) eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Phenmetrazin (Preludin^(R)) und wie auch bei dem Weckamin Acidum isoamyl-äthylbarbituricum N-Dimethylphenylisopropylamin-hydrochloricum (Metrotonin^(R))

als Kombinationspräparat mit Barbituraten änderte sich nicht wesentlich die zentralerregende Wirkung.

Psychische und körperliche Leistungsfähigkeit können auch durch manche Tonika, z. B. Lecithin, Natrium biphosphoricum, Camphan-Derivat Reaktiv^(R) und durch 1-Phenyl-2-pyrrolidino-pentan-hydrochlorid (Katovit) gesteigert werden. Zur Hebung des Vitaltonus, sowie zur Anregung der Aktivität und des Kreislaufes sind nicht nur nennenswerte Erfolge durch Hormone, namentlich die Sexualhormone, z. B. das Anabolikum Methenolonazetat (Primobolan^(R)) und das Methyltestosteron (Pasuma^(R)) erzielt worden, sondern auch Vitamine in Kombination mit den Rauwolfia Alkaloiden Raupin, Raubasin, Ajmalin und Yohimboasäuremethylester, die hauptsächlich bei rasch eintretendem Effekt peripher wirken und deshalb keine Sedierung hervorrufen, bewährten sich günstig (F. BLASCHKE, E. WESSLAU).

5. Problematik der Psychoanaleptika speziell der Psychotonika in der Verkehrsmedizin

Wenn wir die Medikamente betrachten, die heute in großem Ausmaß genommen werden und den natürlichen in uns keimplasmatisch verankerten Lebensrhythmus ändern, müssen wir da nicht nachdenklich gestimmt werden? Zur Zeit unserer Väter waren natürliche Rhythmusverstärker bekannt und beliebt. Der morgendliche gute und starke Kaffee brachte "die tägliche Arbeit in Schwung" und abends führte der Rotwein in den tiefen Schlaf. Der heutige Rhythmus aber geht nicht von den Gesetzen der Vernunft aus, sondern im unerträglichen Wechsel werden Stimulation und Sedierung von den zeitlichen Befehlen des Terminkalenders gesteuert. Wo anders als gerade in der Verkehrsmedizin machen sich die verhängnisvollen Schäden der psychotropen Substanzen bemerkbar, die mittelbar oder auch unmittelbar auf uns einwirken. Bei der ständig zunehmenden Verkehrsdichte ist nicht immer ein

Herzinfarkt oder eine Apoplexie an dem Unfall schuld, vielmehr die beeinträchtigte Kritikfähigkeit durch Psychopharmaka. Ein großes Problem kommt unabwendbar auf uns zu: wie weit ist die Verkehrssicherheit durch Krankheit und Medikamente gefährdet. Besonders schwierig scheint die Problematik bei den Medikamenten zu sein, die zur Behandlung einer Krankheit unbedingt notwendig sind (R. SCHUBERT). Leider greifen aber in der heutigen Zeit immer mehr Menschen, auch ohne ausreichenden Grund, bewußt oder unbewußt zur Tablette, wenn sie mit ihren täglichen Aufgaben und Nöten nicht mehr fertig werden, die Folgen unvernünftiger Lebensweise beseitigen wollen oder gar nur einer Gewohnheit nachgehen. Solche Menschen sehen in ihrem täglich - nicht selten in großer Menge - eingenommenen Mittel gar nicht mehr das Arzneimittel und denken nicht im entferntesten an die Notwendigkeit einer ärztlichen Beratung oder Aufklärung über die Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit durch solche Medikamente. Die Anwendung oder Verordnung von Arzneimittel, wie Narkosemittel, Schlaf- und Beruhigungsmittel, Psychopharmaka, Anti-epileptika, Antihistaminika, Stimulantien, Appetitzügler und Antihypertonika kann unter bestimmten Bedingungen die Verkehrstüchtigkeit durch erhöhtes Unfallrisiko bedenklich einschränken.

Unter diesem Aspekt betrachtet, liegt speziell bei den Psychotonika mit ihrem antriebssteigernden und zentralerregenden Effekt bei der ständig zunehmenden Verkehrsdichte und bei den hohen Unfallziffern durch Übermüdung die Frage sehr nahe, ob nicht die abgesunkene physische und psychische Leistungsfähigkeit durch solch ein Psychotonikum verbessert, bzw. gesteigert werden könnte, ohne daß dabei die individuelle Eigenart und Verfassung eines Menschen verändert wird.

Beschäftigt man sich mit den vitaltonisierenden Wirkungen dieser Analeptika - dem belebenden Gefühl antriebs- und leistungsgesteigert zu sein - ergibt sich auch die Fragestellung, ob nicht unter physisch maximalen Belastungen

durch rein psychische Stimulierung ein positiver Effekt auf das cardiopulmonale System zu verzeichnen ist.

Diese vorliegende Arbeit soll hinsichtlich dieser Zusammenhänge zwischen psychischer und somatischer Leistungssteigerung im Bereich der Vita maxima ein Beitrag in der klinischen und experimentellen Medizin in Bezug auf das Rauwolfia-Alkaloid Lygosin^(R) - früher als Raulysin bezeichnet - darstellen.

B. K l i n i s c h e u n d e x p e r i m e n t e l l e F o r s c h u n g s e r g e b n i s s e

1. Historisches über Ajmalicin

Der französische Minoritenpater Charles P l u m i e r hinterließ auf seiner vierten Forschungsreise nach Amerika, auf welcher er "infolge einer Rippenfellentzündung" im Jahre 1704 starb, ein riesiges Material botanischer Manuskripte. P l u m i e r begann als erster Botaniker in seinen Werken den Brauch einzuführen, berühmte Naturforscher dadurch zu ehren, indem er Pflanzen nach ihren Namen benannte. So hält er uns die Erinnerung an den Augsburger Arzt und Forschungsreisenden Leonhard R a u w o l f f (ca. 1540 - 1596) in der beschriebenen Apocynaceengattung R a u v o l f i a fest. In P l u m i e r ' s Werken fehlte als Darstellung eines reinen Botanikers jegliche therapeutische Verwendungsmöglichkeit der Pflanzen, er beschränkte sich nur auf die Aufzählung botanischer Merkmale.

Große historische Bedeutung erlangte das im Jahre 1750 in Amsterdam von dem Deutschen Georg Eberhard R u m p f f selbst gezeichnete Manuskript " H e r b a r i u m A m b o i n e n s e ", mit hervorragenden Abbildungen einer R a u w o l f i a .

In alten sogenannten Kräuterbüchern fand die Rauwolfia als "Allerweltsmittel" die verschiedensten Indikationen: gegen Schlangenbisse, Stiche giftiger Insekten, Vergiftungen aller Art, bei Cholera, Dysenterie, Wurmbefall, Rheumatismus, Blasen- und Nierenleiden, Leberkrankheiten, Gelbsucht, Herzerkrankungen, Syphilis, Genorrhoe, Nerven- und Geisteskrankheiten, bei Epilepsie und Krämpfen.

Erst im 20. Jahrhundert, im Jahre 1931 gelang es den beiden indischen Chemikern S. SIDDIQUI und R. H. SIDDIQUI fünf Rauwolfia-Alkaloide zu isolieren und ihre Untersuchungen zu veröffentlichen. Nach altem Brauch benannten die indischen Forscher S. SIDDIQUI und R. H. SIDDIQUI, die sich

erstmalig auch mit der Untersuchung der Rauwolfia-Alkaloide befaßt, die Droge ohne genauere Charakterisierung "Ajmalicin", nach dem indischen Arzt Ajmal Khan. Wie sich schließlich nachträglich herausstellte, hatten sie bereits das Alkaloid Raubasin in den Händen, wodurch ihnen also die Priorität zukommt. Die Inder SEN und BOSE bestätigten durch ihre pharmakologische Analyse die blutdrucksenkende und sedative Eigenschaft jener Droge (G. KERSTEIN).

Das von HEINEMANN im Jahre 1934 aus der Yohimbe-Rinde isolierte Delta-Yohimbin erwies sich als identisch mit dem Raubasin und dessen chemische Struktur lange Zeit als Isomeres von Yohimbin gehalten wurde, ist durch GOUTAREL und LEHIR als Py-Tetrahydroserpentin aufgeklärt worden. In den Forschungslaboratorien der Firma C. F. Boehringer und Söhne isolierten POPELAK, HAACK, SPINGLER und KAISER durch intensive und systematische Erforschung im Jahre 1952 - 1954 aus der Rauwolfia serpentina die "Substanz II", welche den späteren Namen Raubasin erhielt. NEUSS, BOAZ und FORBES beschrieben und charakterisierten etwas später die gleiche Substanz unter der Bezeichnung "Alkaloid F".

Es handelt sich also bei den verschiedensten Termini: Alkaloid F, Delta-Yohimbin, Substanz II, Rauylsin, Ajmalicin, Py-Tetrahydroserpentin und der neuen Bezeichnung Lygosin^(R) um das gleiche pharmakologisch wirksame Alkaloid Raubasin, das nicht nur in Rauwolfia-Drogen und Yohimbe-Rinde, sondern auch in verschiedenen Vinca-Arten (Apocynaceae) enthalten ist. Hinsichtlich den ersten klinischen und pharmakologischen Befunden von ACHELIS und KRONEBERG aus den Jahren 1954 - 1959 teilt man die Rauwolfia-Alkaloide in folgende 3 große Gruppen nach ihren Wirkungsrichtungen ein (E. WESSLAU, F. BLASCHKE und M. SAHLI), wonach das Raubasin in die 2. Gruppe einzugliedern ist:

- a) vorwiegend zentrale Wirkung (blutdrucksenkend, sedierend) (Psycholeptika-Neuroleptika)
z.B. Reserpin, Rescinnamin, Canescin, Deserpidin u.a.

- b) vorwiegend peripher-adrenolytisch
(blutdrucksenkend, nicht sedierend)
(Psychoanaleptika-Psychotonika)
z.B. Ajmalicin, Yohimbin, Ajmalin, Corynanthin,
Raupin und Yohimboasäureester
- c) direkt gefäßerweiternd und spasmolytisch
(blutdrucksenkend, nicht sedierend) z.B. Serpentin

2. Chemie und Pharmakologie von Raubasin

a) Chemisch struktureller Aufbau

Das bemerkenswerte adrenergisch-blockierende Rauwolfia-alkaloid Raubasin ist in seiner chemischen Struktur ein hydriertes Serpentin, das man durch Entzug von 4 H Atomen wieder in Serpentin überführen kann (KLOHS, DRAPER, KELLER, MALESCH und PETRACEK). (Abb. 1)

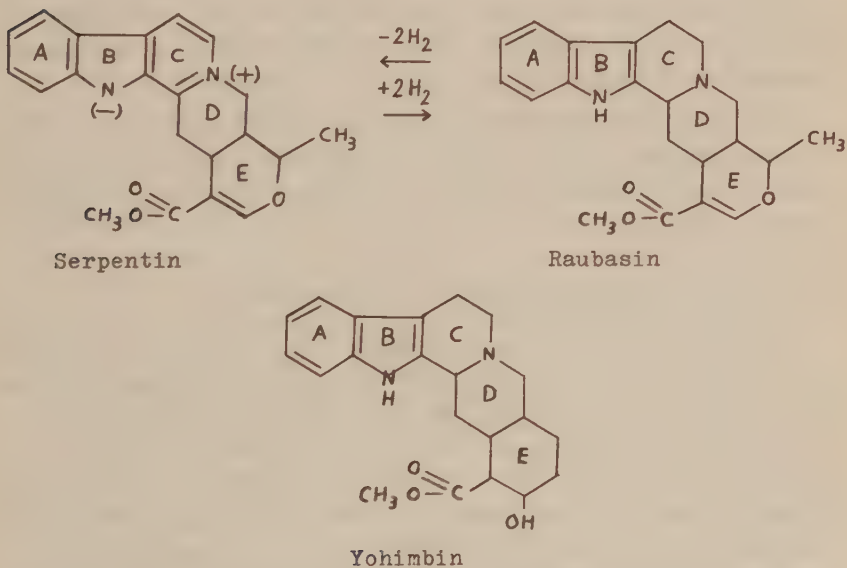


Abb. 1: Die Formelbilder von Yohimbin und Serpentin demonstrieren die nahe Verwandtschaft mit Raubasin

Wie aus der Strukturformel der Abb. 1 ersichtlich ist, sind Yohimbin und Raubasin keine Isomeren, sondern in ihrem molekularen Aufbau zwei verschiedene Verbindungen. Außerdem ist die pharmakologische Analyse insofern von Wichtigkeit, als dem Serpentin die adrenergisch-blockierenden Wirkungen des Raubasin fehlen, obwohl es in nächster Verwandtschaft zum Serpentin steht.

Das Alkaloid Raubasin (Ajmalicin) mit der chemischen Bruttoformel $C_{21}H_{24}O_3N_2$, einem Molekulargewicht von 352,42 kristallisiert sich bei einem Schmelzpunkt von $254 - 258^{\circ}$ in farblosen Prismen aus Methanol heraus, und hat in Chloroform eine spezifische Drehung von $-59,8^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$, zudem läßt es sich in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer lösen. Raubasin ist eine schwach basische tertiäre Indol-Base mit dem Grundgerüst eines 5-Ringsystems (A, B, C, D, E), indem es sich vom Yohimbin durch den ungesättigten heterocyclischen Ring E unterscheidet.

Durch Verseifung des Raubasin mit Alkalien gewinnt man die Delta-Yohimboasäure, die aus wäßrigen Alkalisalzlösungen beim Ansäuern als sehr wasserreiches Hydrat ausfällt (HEINEMANN, A. HOFMANN).

b) Pharmakologische Wirkungen im Tierversuch

In tierexperimentellen Versuchen über die akute Toxizität und Verträglichkeit des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin konnte die DL (Dosis letalis) bei mehreren Tierarten und verschiedenen Applikationsformen infolge der Schwerlöslichkeit von Raubasin nur in einem Teil der Fälle die Dosis nicht weiter erhöht werden (G. KRONEBERG). Bei der i. v. Applikation betrug z. B. die DL der Maus 50:20 ($17,4 - 23$) mg/kg in 2 Stunden, während für die s.c. Toxizität nur die höchste noch nicht tödliche Dosis mit 200 mg/kg angegeben werden konnte. Eine weitere Erhöhung der Konzentration führte wegen der gleichzeitigen Erhöhung der als Lösungsvermittler benutzten Ascorbinsäure zu Nekrosen. Auf peroralem Wege war die

Ascorbinsäure hingegen weniger störend, so daß hierbei eine Bestimmung der DL 50 möglich war. Per os wurde Raubasin bei chronischer Zufuhr in Dosen von 5, 10, 20 und 40 mg/kg täglich über 24 Wochen von Ratten komplikationslos vertragen. Die histologischen Organbefunde, die von SANDRITTER am Pathologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. durchgeführt wurden, ergaben keinerlei Anhaltspunkte für eine chronische Intoxikation.

Die Kreislaufwirkungen von Raubasin zeigten an allen gebräuchlichen Laboratoriumstieren (Katze, Hund, Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen) einen mehr oder weniger stark ausgeprägten blutdrucksenkenden Effekt. Die adrenergisch blockierende Raubasinwirkung ergab am Blutdruck der Katze und des Hundes gemessen, eine einwandfreie Abschwächung sowie Hemmung der toxischen Adrenalinwirkungen. Beim Hund trat nach 1 mg/kg Raubasin i. v. eine typische Reaktion auf, wo nach einem flüchtigen Abfall des systolischen und diastolischen Druckes sofort eine Erhöhung der Herzfrequenz einsetzte und kurz darauf das periphere Durchströmungsvolumen auf fast das Doppelte zunahm, wobei der Mitteldruck trotz Gefäßerweiterung konstant blieb. Die Erklärung liegt nahe, daß bei peripher gesteigertem Strömungsvolumen und bei herabgesetzten peripherem Gefäßwiderstand der konstant bleibende Mitteldruck nur durch ein erhöhtes Herzminutenvolumen kompensiert wird. EKG-Veränderungen nach i. v. Dosen von 1 mg/kg Raubasin bei der Katze waren nicht signifikant, es kam lediglich zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz.

Die bisher geschilderten tierexperimentellen Untersuchungen gaben uns Aufschlüsse über den peripheren Angriffspunkt von Raubasin. Außer der Wirkung auf vasomotorische Zentren besitzt das Alkaloid Raubasin noch andere zentrale Eigenschaften. So konnte die zentrale Amphetamintoxizität, sowie die zentral bedingte emetische Wirkung von Veratrin, Apomorphin und Strophantin durch vorherige Applikation von Raubasin deutlich gehemmt werden, ebenso besitzt Raubasin

eine nicotinhemmende bzw. nicotinolytische Wirkung. Erwähnt sei noch kurz, daß Raubasin in Dosen bis zu 60 mg/kg s. c. am Kaninchen keinen Einfluß auf den Stoffwechsel, die Temperatur und den Blutzuckerspiegel hat.

3. Klinische Erfahrungen

a) Probleme bei der Beurteilung klinischer Prüfungen

Eine wissenschaftliche Therapie kann ihrem Wesen nach nur diejenigen therapeutischen Maßnahmen empfehlen und vertreten, die sich bei ständig kritischer Abwägung neuer Forschungsergebnisse bewährt haben und deren Erfolge bei möglichst geringer Gefährdung des Patienten klinisch und experimentell nachweisbar sind. Auch bei der Beurteilung psychosomatischer Arbeitsrichtungen und Verfahren muß der Prüfer dieselben kritischen Maßstäbe anlegen. Es kann für den Prüfer bei der klinischen Begutachtung eines psychisch wirksamen Medikamentes eine Erleichterung bedeuten, indem er sich mit den naturwissenschaftlichen Gegebenheiten vertraut macht und die psychologischen Induktionsfaktoren mit beachtet. Gerade ein Placebo kann in der Hand des Prüfers ein klinisch experimentelles Untersuchungsmittel sein oder als Therapeutikum angewendet werden, worin die eigentliche Schwierigkeit der zu prüfenden Methode liegt.

Die Wirkungsweise der Therapie über die Psyche ist von alters her in Form der Hypnose und Suggestion bekannt. In den USA wurde sie seit 1946 durch die systematisch begonnenen Placeboversuche zu objektivieren versucht und damit erstaunlicherweise für manchen Mediziner erst "entdeckt". Bei aller Würdigung exakter Trennungsversuche psychischer und pharmakodynamischer Wirkung müssen die meisten Ergebnisse auch das des doppelten Blindversuches mit großer Zurückhaltung betrachtet werden. Erst sehr große Patientenzahlen und genaue, vergleichbare klinische Untersuchungsmethoden könnten die zahlreichen Fehlerquellen annähernd ausgleichen. Die individuelle psychosomatische Reaktionsweise des einzelnen auf die Medikation läßt sich ebensowenig in ein Kollektiv eingruppieren,

wie das Verhalten in den verschiedensten Lebenssituationen von Konstitutionsforschern für Menschen gleicher körperlicher Konstitution festgelegt werden kann. Bei alternden Menschen können psychologische Tests nach Gaben von Scheinmedikamenten eine Hebung des Konzentrationsvermögens bis zu 42 % ausmachen. Hinzu kommt noch, daß bei langen Dauergaben eine zunehmende Wirkungslosigkeit der Leertabletten eintritt, desgleichen darf auch die Reaktionskomponente nicht außer acht gelassen werden. Es ist eine Tatsache, daß die Patienten auf Krankheit, Schmerz usw. psychisch reagieren, ebenso auf suggestive Wirkung, optische Eindrücke und auf das optimistische oder pessimistische Verhalten des Prüfers. Auch richtet es sich nach der Suggestibilität des Patienten, er soll auch verhältnismäßige "Placeboresistente" geben. Besonders attraktive Aufmachung der Placebo, wie z. B. in Größe und Farbe können störend wirken, so sind kleinere Tabletten und lebhaft gefärbte Kapseln als "besonders gut" und "als ein Wundermittel" (wie z. B. gegen Krebs) für den Patienten (LESLIE, KUSCHINSKY).

Nützliche Aufschlüsse geben die Placebo als Therapeutikum, um z. B. den suchterzeugenden Effekt der Narkotika in Kontrolle zu halten. Neben den beabsichtigten Placebo-Wirkungen traten auch ungewollte Nebenwirkungen auf, wie Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit, Leibschmerzen, ja sogar Allergisierungen.

Ebenso wichtig scheint es zu sein, die Eigenempfindung des Prüfers auszuschalten, da durch eine starke Überlagerung der persönlichen Einstellung die wissenschaftlichen Ergebnisse verfälscht werden können.

b) Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bezüglich der Wirkungen auf das Zentralnervensystem bringt das Rauwolfia-Alkaloid Raubasin in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern eine Stimulierung aller psychischen Funktionen. Im Gegensatz zu der überwiegend

sedierenden Wirkung von Reserpin äußert sich der psychotrope Effekt von Raubasin in einer deutlichen Stimmungsregulierung, die sich besonders bei Antriebsverarmung, Verlust des Vitalitätstonus und hypothyemen Zuständen im Sinne einer Stimmungshebung und Aktivierung des Antriebs zeigt (H. KNOLL, Städt. Krankenhaus München).

In seiner zentralen Wirkung besteht auch gegenüber dem Yohimbin ein eindeutiger Unterschied: während durch hohe Yohimbin-Dosen Krämpfe erzeugt werden, sind sie durch Raubasin zu hemmen. Außerdem verstärkt Yohimbin die zentrale Erregung durch Amphetamin, Raubasin setzt sie herab. Demzufolge sind die zentralen Wirkungen des Raubasin von seiner peripheren sympathikolytischen unabhängig.

I. Objektive Wirkung

In bezug auf den psychotropen Effekt von Raubasin zeigten sich dem Beobachter eine günstige Beeinflussung von Störungen ischiämer, motorischer und psychischer Art, Kopfschmerz, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Die zentralen Wirkungen sind ungefähr mit denen der Weckamine (Eventin, Pervitin und Benzedrin) zu vergleiche, ohne daß es zu einem euphorisierenden Effekt kommt.

Schon bald nach der Behandlung ließ sich eine zentral-durchblutungsfördernde Wirkung auf das Stammhirn mit Beeinflussung der Vitalsphäre vermuten. (LIAN, PIERI, WAHL und DOUCET). Bei nahezu allen Patienten ist eine deutliche Antriebssteigerung beobachtet worden, ohne daß es zu einer übersteigerten Motorik kam und die psychodynamisch betrachtet dem Reserpin entgegengerichtet zu sein scheint. Positive Resultate waren auch bei einer hypothyemen Stimmungslage, bei einem Angstsyndrom zu verzeichnen, wobei es zu "euphorieähnlichen" Erscheinungen kam, die jedoch nicht mit den Wirkungen euphorisierender und exzitierender Substanzen zu vergleichen ist. Zustände von Ratlosigkeit, Bewußtseinsstörungen, herabgesetzter Aufmerksamkeit und somnolent-

soporöse Zustandsbilder wurden durch Raubasin ebenfalls positiv beeinflusst. Die Wirkung auf Gedächtnis und Intelligenz zeigte auch quantitativ Erfolge, die sich im Sinne einer größeren Selbstversorgung und einer besseren sozialen Einordnung zeigten. Der psychotrope Effekt von Raubasin äußert sich somit primär in der allmählich einsetzenden Steigerung der psychomotorischen Aktivität und in einer Regulierung sowie Stimulierung des psychischen Antriebs. Nach Ansicht von H. KNOLL entstand über Raubasin der Eindruck, daß es sich um eine echte Psychodroge mit primärem Angriffspunkt am Stammhirn und funktioneller Beeinflussung des Vitaltonus handelt.

Über 25 Fälle von Zerebralsklerose, seniler Demenz, sowie seniler bzw. präseniler Psychose berichtet G. FRANKENSTEIN, daß mit einer 70-prozentigen Erfolgsquote diejenigen Patienten auf Raubasin reagieren, bei denen anamnestiche Störungen, Antriebsstörungen im Sinne einer verminderten Initiative, einer Abnahme des Interesses und einer Kontaktarmut im Vordergrund standen.

II. Subjektive Wirkung

Bei einer gewählten Dosis von 12 mg Raubasin pro Tag per os, welche sich teilweise über längere Zeit erstreckte, blieb die subjektive Wirkung meist symptomlos, selbst bei Ulcusträgern wurden keine Magen-Darm-Störungen beobachtet. Auch sonstige Beschwerden, wie z. B. vegetativer und kardiovaskulärer Art, wurden nicht festgestellt. G. FRANKENSTEIN konnte bei der Raubasin-Medikation mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von über vier Wochen ebenfalls keine subjektiven Wirkungen bzw. Unverträglichkeiten beobachten, ebenso wurden die Injektionen reizlos vertragen, manchmal kam es jedoch bei der intravenösen Injektion zum Auftreten eines Wärmegefühls. Blutbildkontrollen, Temperaturüberwachung und Pulsfrequenzprüfung ergaben keinen nachteiligen Befund.

Als gebräuchliche Dosis bei der Behandlung mit Raubasin verabreichte C. LIAN 2 - 4 Tabletten zu 1 mg täglich, 1/2 Stunde vor den Hauptmahlzeiten, gelegentlich wurde die Dosis bis auf 6 mg pro Tag erhöht, besonders sensible Patienten erhielten nur 1 - 2 mg pro Tag. Auch hier war die Verträglichkeit im allgemeinen gut, jedoch klagten einige Patienten unter höherer Dosierung (5 - 6 Tabletten pro Tag) über dyspeptische Beschwerden, die nach Absetzen der Dosis verschwanden. Zweimal beobachtete C. LIAN das Auftreten einer Urticaria und einmal eine Gingivitis.

Da die therapeutische Breite von Raubasin sehr groß ist, kann es praktisch nie zur Überdosierung kommen. In klinischen Versuchen wurde das Rauwolfia-Alkaloid Raubasin fast ausschließlich oral verabreicht, wobei die Zeitdauer bis zum Eintritt der kurativen Wirkung zwischen 4 und 6 Tagen liegt. Diese Latenzzeit läßt an einen indirekten Effekt über den Fermentstoffwechsel denken (KNOLL). Die günstigste orale Dosierung von Raubasin liegt zwischen 8 und 20 mg pro Tag. Eine Steigerung des Effektes durch Erhöhung der oralen Dosis ist nach den bisherigen Erfahrungen nicht zu erwarten (T. SCHOLIBO).

Bei einer Dosierung von 20 mg Raulysin (Raubasin) zeigten sich in der Infusionsbehandlung keine nennenswerten unangenehmen Begleiterscheinungen, jedoch klagten einzelne Versuchspersonen bei einer höheren Dosierung (40 - 50 mg i.v.) über Schwindelgefühl, Schweißausbrüche, Übelkeit und in einigen Fällen kam es sogar zur Kollapsbereitschaft. Von einer höheren i. v. Applikation ist daher abzuraten, da trotz starker Verdünnung und langsamer Infusion die Verabreichung sich belastend auswirkt (B. KNICK, II. Medizinische Universitätsklinik Mainz). Als wirksame Dosis in der parenteralen Therapie hat sich eine Tagesmenge von 20 - 30 mg, für die orale Therapie 40 mg Lygosin^(R) bewährt. Nach Absetzen des Medikamentes blieb in den meisten Fällen die Besserung, soweit verfolgbar, bestehen. Auch ein erneutes reaktives Absinken der Leistungsfähigkeit - wie etwa

nach zu starker allgemeiner Stimulation - ist bei der Raubasin-Behandlung nicht zu befürchten, der Wirkungsklang erfolgt vielmehr symptomlos und ohne erfaßbare Gegenregulationen.

c) Kreislaufwirkung

Die meisten Medikamente, die in der Lage sind, die Leistungsfähigkeit zu steigern - physische und psychische Stimulantien also - haben mehr oder weniger unangenehme Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Die psychotrope Substanz Raubasin wurde auch hinsichtlich dieser Kreislaufwirkung von den verschiedensten Autoren klinisch und experimentell untersucht.

Am normotonen Kreislauf kommt es, wie zahlreiche von KRONEBERG durchgeführte Versuche am narkotisierten Hund mit kleinen Raubasindosen (0,25 - 1 mg/kg i.v.) bewiesen, so gut wie gar nicht bzw. nur zu einer geringen flüchtigen Blutdrucksenkung. Bei diesen geringen Dosen ist jedoch schon eine psychisch tonisierende und zentral analeptische Wirkung zu beobachten. Raubasin ist darum bei normalen Blutdruckwerten weniger ein Antihypertonikum, sondern vielmehr ein Medikament zur Steigerung der peripheren Durchblutung, da das Durchströmungsvolumen im Sinne einer Steigerung der Leistungsfähigkeit des gesamten Systems auf fast das Doppelte ansteigt. Die Raubasin-bedingte periphere Gefäßerweiterung und somit Herabsetzung des peripheren Gesamtwiderstandes wird durch Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens ausreguliert. Daraus resultiert zwar eine periphere Mehrdurchblutung nicht aber ein bemerkenswertes Absinken des Riva-Rocci-Wertes. Als Ursache der Kreislaufwirkung von Raubasin ist anzusehen:

- 1.) direkter Angriff an Gefäßmuskulatur und sympathischen Nervenendigungen (muskulär-dilatatorische Wirkung)
- 2.) eine Hemmung auf vasomotorische Zentren (Vasomotorenzentrum in der Medulla)

Wenn man die Raubasin-Kreislaufwirkungen genauer betrachtet:

geringe Blutdrucksenkung, arterielle Gefäßerweiterung, Sinken des peripheren Gefäßwiderstandes, Steigerung peripherer Durchblutung, Herzfrequenzbeschleunigung, Zunahme des Herzminutenvolumens, so resultiert daraus ein regulatorischer Kreis mit adrenolytischen, arterenolytischen und sympathikolytischen Eigenschaften. Am isolierten Darm zeigt Raubasin eine Hemmung der excitatorischen und adrenalininhibitorischen Wirkung (echt adrenergisch blockierender Mechanismus). Das peripher vasodilatatorisch wirkende Raubasin unterdrückt auch reflektorische Blutdrucksteigerungen wie z. B. bei Entlastung des Carotissinus und hat somit vermutlich einen direkten Einfluß auf das Vasomotorenzentrum in der Medulla.

In ausführlichen klinischen und pharmakologischen Untersuchungen konnten nach Injektionen von Raubasin in die Aorta femoralis PIERRE, WAHL, CASALONGA, AMBROSI und DOUCET auch spasmolytische Eigenschaften jenes aktiven Reinalkaloids aus Rauwolfia serpentina beobachten, die sich in Vasodilatation der Arterien kleineren Durchmessers, so wie in Herabsetzung des diastolischen arteriellen Druckes und Vergrößerung der Pulsamplitude äußerten. Ihre günstigen klinischen Resultate, nachgewiesen durch die Besserung der Diffusionsgeschwindigkeit einer Fluoresceinlösung unter Woodlicht und das Ansteigen der Amplitude des Extremitätenoszillogramms, gipfeln in einer besseren Durchblutung vikariierender Kreisläufe.

Nach Raubasindosen von 1 mg/kg zeigten sich im EKG außer einer Beschleunigung der Herzfrequenz keine weiteren Veränderungen.

Bei Patienten mit fixiertem und labilem Hochdruck fiel G. FRANKENSTEIN unter der Raubasinbehandlung (10 Tage 9 mg/die i. m.; 10 Tage 24 mg/die per os, weitere 10 Tage 12 mg/die per os) eine Senkung des RR-Wertes um durchschnittlich 20 - 30 mm Hg auf.

Eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung - als ein

Gesamteffekt am Kreislauf - ließ sich durch den "Kombinationsversuch" mit Reserpin und Raubasin nachweisen (G. KRONEBERG, K. GRAF und W. OVERBECK).

Ergänzend sei noch erwähnt, daß die unter Raubasindosen von 10 - 40 mg/kg s. c. konstant gebliebene Rectaltemperatur beim Kaninchen, sowie der unbeeinflusste O_2 -Verbrauch und die unveränderte Motilität von Mäusen bei 25 mg/kg s. c. Raubasin-Applikation zur Annahme berechtigt, daß kein Einfluß auf den Stoffwechsel besteht.

d) Anwendungsmöglichkeiten und Indikationen von Raubasin

Eine Indikation ist z. B. gegeben bei spastischen und sklerotischen Gefäßerkrankungen mit einer lokalen Ischämie, wie beim Morbus Raynaud. C. LIAM konnte im Extremitätenoszillogramm unter der Raubasinbehandlung eine deutliche Besserung funktioneller Störungen feststellen. Außerordentlich günstige und konstante Wirkungen zeigten sich bei angiographisch abgeklärten arteriellen Verschlußkrankheiten, besonders der unteren Extremitäten. Auch bei den schmerzhaften konstriktorischen Krisen der Angina pectoris, sowie bei der Arteriitis obliterans kam es häufig zu deutlichen Therapieerfolgen. Der günstige hämodynamische Effekt des Raubasin läßt auch bei einigen Fällen von Morbus Basedow und beim Dauerhypertonus des Phäochromozytom im Sinne einer Entlastung der Herzarbeit Erfolge erwarten. Eine gute Anwendungsmöglichkeit für Raubasin bei Koronaratheromatose resultiert aus der Entlastung des Myokards durch Verminderung des peripheren Durchströmungswiderstandes und aus der Lösung von Spasmen der Netzhautarterien bei Diabetikern. Ebenfalls scheint der kreislaufdekompensierte Basedow ein Indikationsgebiet für Raubasin zu sein. Auch bei einem Fall von Unterschenkelvenenthrombose nach Furunkelbildung trat unter Raubasin eine rasche Besserung ein, während andere entstauende Maßnahmen nur unzureichend wirksam waren.

Ebenfalls ist eine eindeutige Verbesserung der Gehleistung bei Claudicatio intermittens und die günstige Wirkung auf frische Fälle mit Gefäßverschluss, bei welchem ein therapierefraktärer Ruheschmerz vorlag, bewiesen worden. Besonders bei postapoplektischen Zuständen und bei älteren Patienten waren psychische Veränderungen als günstige Alteration im Sinne der Rehabilitation zu registrieren (KNICK, II. Medizinische Universitätsklinik Mainz). Bei frischen apoplektischen Insulten, die unter der Therapie mit gefäßerweiternden Medikamenten nur eine langsame Besserung zeigten, führte jedoch Raubasin ein rasches Abklingen und Zurückgehen der Lähmungserscheinungen herbei. Durch pharmakologischen direkten Angriff an der Gefäßmuskulatur und den peripheren Nervenendigungen erwies sich Raubasin bei den zirkulatorischen Parästhesien und bei der obliterierenden Arteriitis als erfolgreiche Indikation (SCHOLIBO). Wahrscheinlich ist auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, z. B. dekompensierte Aorteninsuffizienz durch synergistische Applikation von Raubasin und Glykosiden eine bessere Wirksamkeit zu erzielen.

Die milde, allmählich einsetzende Steigerung der psychischen Aktivität - allerdings ohne daß es zu den starken Stimulationerscheinungen der Weckamine, wie Halluzination, psychomotorische Erregungen, Ideenflucht und Euphorie kommt - ist nach Ansicht von H. KNOLL weniger auf die möglicherweise vorhandene zentraldurchblutungsfördernde Wirkung des Raubasin zurückzuführen, vielmehr scheint es ein primärer Angriff der echten Psychodroge am Stammhirn mit funktioneller Beeinflussung des Vitaltonus zu sein. Der psychotrope Effekt von Raubasin äußert sich - im Gegensatz zu der überwiegend sedierenden Wirkung von Reserpin - in einer deutlichen Stimmungsregulierung, die sich besonders bei Antriebsverarmung, Verlust des Vitalitätstonus und hypothyren Zuständen im Sinne einer Steigerung von Antrieb, Stimmung, Gefühl und Bewußtsein kenntlich macht (BETZIEN). Eine günstige Beeinflussung von Störungen ischämischer,

motorischer und psychischer Art, Kopfschmerz, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen ließ sich durch die Raubasinbehandlung erzielen. Die psychodynamische Wirkung äußert sich bei somnolent-soporösen Krankheitsbildern, bei hochgradiger alkoholischen Demenz mit schweren Antriebsstörungen sowie bei Patienten mit subdepressiver Stimmungslage, Kontakt- und Gedächtnisschwäche, Interessenarmut und Konzentrationsschwäche, in einer Steigerung der psychischen Leistungsfähigkeit, ohne daß es zu einem erneuten, reaktiven Absinken kommt.

e) Raubasin Präparate

Zur günstigen Beeinflussung geriatrischer Fälle steht uns Mitavin^(R) als Vitaminkombination mit Raubasin zur Verfügung, um die Apperzeption, Assoziationsfähigkeit, Krankheitsbilder mit zentralem Erbrechen, Zustände von Ratlosigkeit, die unerwünschten Defiziterscheinungen und die häufigsten Altersbeschwerden wie Müdigkeit, Vergeßlichkeit und Antriebsschwäche zu bessern. Die günstigste Dosierung von Raubasin liegt zwischen 8 bis 20 mg pro Tag, was einer Mitavin^(R)-Dosierung von 1 bis 3 Kapseln entspricht, wobei die zu erwartende Erfolgsquote bis 70 % liegt.

Modenol^(R) enthält in ausgewogener Dosierung die 3 Rauwolfia-Alkaloide: 0,07 mg Reserpin, 0,07 mg Rescinnamin und 0,7 mg Raubasin, wobei es ohne müde zu machen über den antihypertensiven Effekt hinaus zu einer psychischen Entspannung und Reizabschirmung führt. Deshalb ist Modenol^(R) Prototyp moderner Blutdrucksenkung, zumal die Sterblichkeit der Patienten mit essentieller Hypertonie (roter Hochdruck) durch die Therapie mit den Rauwolfia-Alkaloiden um etwa die Hälfte gesenkt wird (GOTTSTEIN). Bei einer normalen Dosis von 2 - 3 mal tgl. 1 Dragée bzw. bei einer Erhaltungsdosis von 1 - 2 Dragées tgl. sprechen mehr als 80 % aller Hypertonien auf Modenol^(R) an, zusätzlich läßt sich noch eine erfolgreiche Kombinationsmöglichkeit mit Sembrina^(R)

(L - Alpha-Methyldopa) zur Hochdrucktherapie anwenden. Die moderne Hochdruckbehandlung ist eine Kombinationstherapie mit Antihypertensiva verschiedener Angriffspunkte. Ihr Vorteil liegt vor allem in der niedrigen Dosierung der Einzelkomponenten, wodurch Nebenerscheinungen vermindert oder vermieden werden (F. FINNERTY, P. HOLTZ, E. SCHMID, F. SCHAUB und E. WOLLHEIM).

Raubalgin^(R) bewährte sich als Kombinationspräparat in der Therapie und Prophylaxe der Migräne, sowie in der Behandlung des Kopfschmerzes nach einer Commotio cerebri hinsichtlich seiner unterschiedlichen Wirkungskomponenten (Raubasin 1 mg, Hyoscyaminsulfat 0,0875 mg, Atropinsulfat 0,0125 mg, Koffein 100 mg und Phenazetin 130 mg) als sehr wirksam. Die übliche Dosisverabreichung betrug 2 - 3 Tabletten pro Tag, als Erhaltungsdosis genügten 1 - 2 Tabletten pro Tag.

Bei zusätzlicher Verordnung von Barbituraten muß daran gedacht werden, daß diese in ihrer Wirkungsweise durch Rauwolfiaalkaloide potenziert werden. Eine bei Dekompensationserscheinungen zusätzlich notwendige Glykosidtherapie muß bei gleichzeitiger Anwendung von Rauwolfiaalkaloiden individuell unter häufiger Puls- und Blutdruckkontrolle vorgenommen werden. In der Hochdrucktherapie nehmen noch drei weitere Raubasin-Kombinationspräparate eine besonders wichtige Stellung ein:

Die pharmakologische Zusammensetzung von Raupina^(R) und Raupinetten^(R) besteht aus den standardisierten Gesamtalkaloiden der Rauwolfia serpentina Benth. mit genau eingestelltem und kontrolliertem Wirkstoffgehalt. Die Vorzüge von Raupina^(R) und Raupinetten^(R) liegen in dem Synergismus von zentraler Dämpfung (Reserpin, Rescinnamin) und peripherer Sympathikolyse (Raubasin, Raupin und Corynanthin). Als Indikationen kommen also speziell in betracht: gefäßbedingter arterieller Hochdruck mit normalem und erniedrigtem Herz-Minuten-Volumen, Elastizitäts- und Widerstandshochdruck, Minuten-Volumenhochdruck als Ausdruck einer

labilen arteriellen Blutdruckerhöhung bei allgemeiner vegetativer Übererregbarkeit.

Trirapin^(R) hat als Kombinationspräparat der Rauwolfia-Reinalkaloide Rescinnamin und Raubasin mit Theophyllin bei der Hochdrucktherapie keine zentralen Nebenwirkungen. Die diuretische Wirkung des Theophyllin bei den häufig latenten und manifesten Ödemen von Hypertonikern setzt sich aus einer extrarenalen (Flüssigkeit-Chlorid-Abstrom aus den Geweben in die Blutbahn, verbunden mit einer partiellen Permeabilitätserhöhung der Zellen) und einer renalen (Hemmung der Rückresorption von Chloriden und Wasser) Komponente zusammen. In Versuchen an Hypertonikern fand LITZENDORF nach intravenöser Injektion minimaler Raubasindosen (2 bis 4 mg) einen Blutdruckabfall von 30 bis 100 mm Hg. Bei allen Formen essentieller Hypertonie, renaler Hypertonie (symptomatische Therapie), Blutdruckkrisen und Altershochdruck ist die Medikation von Trirapin^(R) indiziert. (aus "Transart-Darstellung Herz" der Firma C. F. Boehringer, Mannheim).

f) Nebenwirkungen und Kontraindikation

Nicht indiziert bzw. kontraindiziert ist Raubasin nach KNOLL bei psychopathologischen Symptomenkomplexen, bei denen primär ein krankhaft gesteigerter Vitaltonus vorherrscht. Der wirkungsvolle psychopharmakologische Effekt scheint vorwiegend im Bereich zwischen einem herabgesetzten Vitaltonus und der Normlage evident zu werden. Bei einer täglichen Verabfolgung von 12 mg Raubasin oral zeigten sich günstige Resultate, während bei niedriger Dosierung die Erfolge nicht so überzeugend waren. Selbst bei einer täglich per os durchgeführten Therapie mit 20 - 40 mg waren keinerlei subjektiv und objektiv unerwünschten Nebenerscheinungen zu registrieren.

Die Verträglichkeit bei der oral gewählten Dosierung erwies sich auch über längere Zeit hinaus als sehr gut.

Selbst bei Ulcusträgern wurden keine Magen-Darm-Störungen beobachtet. Auch sonstige Nebenwirkungen, z. B. solche vegetativer und cardiovasculärer Art, wurden nicht festgestellt.

Ein akuter Blutdruckabfall, sowie andere unerwünschten Befunde von seiten des Herz-Kreislaufsystems, Hautaffektionen, hämatologische Veränderungen, abweichende Befunde des Blut- oder Harnstatus sowie Veränderungen der Temperatur und Pulsfrequenz ergaben keinen nachteiligen Befund (FRANKENSTEIN).

C. Eigene Untersuchungen

1. Methoden

a) Allgemeines über diagnostische Funktionsanalysen von Herz und Kreislauf

In der klinischen und wissenschaftlichen Forschung sind im Laufe der letzten Jahrzehnte die verschiedensten Untersuchungsmethoden hinsichtlich der zu klärenden Funktionsverhältnisse entwickelt worden. Aus der klinischen Funktionsprüfung ergab sich unter Hinzuziehung der pathologisch-anatomischen Befunde eine exakte experimentelle Forschungsmethode, welche viele Fragen der Pathologie, Psychopathologie und Physiologie, sowie zahlreiche Probleme der Pharmakologie und Leistungspsychologie einer Lösung näher gebracht haben. Die wesentlichste Bedeutung dieser Funktionsprüfungen liegt aber auf dem Gebiet der praktischen bzw. inneren Medizin, sie bilden sogar die wichtigste Grundlage zur Frühdiagnose vieler latenter Erkrankungen und veranlassen die rechtzeitige Einleitung notwendiger prophylaktischer Maßnahmen.

Zahlreiche Untersuchungsmethoden ermöglichen nicht nur den funktionellen Zustand des Herz-Kreislauf-Systems zu erfassen, sondern auch einen Einblick in die Lebensvorgänge des gesamten Organismus zu erhalten, da die einzelnen Gewebe in der jeweils erforderlichen Weise ernährungsmäßig vom Herz-Kreislauf-System abhängig sind. Es ist daher verständlich, daß es bei der Anwendung jeder Untersuchungsmethode durch die Vielzahl der ineinandergreifenden Regulationsmechanismen im Herz-Kreislauf-System eigentlich keine Funktionsprüfung einzelner Organe gibt, sondern als Leistungsprüfungen des ganzen Menschen hinsichtlich bestimmter Funktionszusammenhänge zu betrachten sind.

Lungenfunktionsprüfungen gestatten also im allgemeinen nicht eine Aussage über die Lunge allein, sie erfassen vielmehr die Funktion des gesamten Herz-Kreislauf-Lungen-Apparates.

Auf Grund dieser Feststellung läßt sich zur Erhebung diagnostischer Befunde eine bestimmte Kategorie von Untersuchungsmethoden anwenden. Mit Hilfe des EEG kann man z. B. einen Hirntumor, mit dem EKG einen Herzinfarkt diagnostizieren, während in der Gynäkologie zur Ausschließung einer primären Sterilität die Hysterosalpingographie und in der präoperativen Lungen- und Herzchirurgie der Herzkatheterismus unbedingt erforderlich ist.

Angesichts der Vielzahl der Meßgeräte und Apparaturen, vor allem den Wert der einzelnen Methoden selbst vergleichend gegeneinander abzuwägen, erweist sich dem Prüfer oft als schwierig und unsicher in der Auswahl eines geeigneten Untersuchungsverfahrens. Auf Grund eigener Erfahrungen ordneten H. JULICH, P. BEHN und K. KLINK die gebräuchlichsten Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der cardiopulmonalen Funktion und Funktionsbreite nach ihrer Wertigkeit ein, wobei

1. die Ruheinsuffizienz mit der Spirographie oder unblutigen Oxymetrie und
2. die Arbeits- bzw. Belastungsinsuffizienz mit der Ergospirometrie (= Spiroergometrie), Ergooxymetrie oder simultanen Spiro-Ergo-Oxymetrie

erfaßt werden. Das Ziel jener zweiten Funktionsprüfungen besteht darin, Anhaltspunkte für die Regulation des peripheren Kreislaufes und für die Leistungsbreite des Herzens zu gewinnen, sowie Hinweise auf die Belastungsfähigkeit bei bestimmten natürlichen Belastungsstufen zu gewinnen.

Die Durchführung der Spiroergometrie ist an das Vorhandensein eines geeigneten Spirographen gebunden, wie z. B. die bekannte KNIPPING'sche Apparatur, wobei die Hauptforderungen an das Gerät sind: möglichst geringer Atemwiderstand, auch bei hohem Atemzeitvolumen, was durch weiträumige Leitungen und Schlauchverbindungen sowie durch gerichtete Bewegung der Systemluft mittels leistungsfähiger Pumpen zu erreichen ist. Außerdem muß eine Registriermöglichkeit mit

verschiedenen Geschwindigkeiten, eine konstante Temperatur im System, vollständige CO₂-Absorption und eine Volumenstabilisierung im System vorhanden sein. Die Spirographen von KNIPPING (Aufbaustufe D der Firma DARGATZ, Hamburg) und FLEISCH entsprechen vollkommen den Anforderungen, zumal bei dem Universal- sowie Wirbelstromergometer durch Festlegen der Frequenz eine bestimmte Wattstufe, bzw. Arbeitsleistung zu erreichen ist.

In der heutigen modernen Medizin, besonders in der klinischen Lungen- und Kreislauffunktionsprüfung ist die Kombination von Spirometrie, Ergometrie und Spirographie unerlässlich geworden, denn die Ergospirometrie kann nicht nur gewisse Aufschlüsse über pathologische Verhältnisse in Ruhe, sondern auch über Funktionsminderung bzw. -steigerung der Ventilation und der hämodynamischen Verhältnisse unter natürlicher körperlicher Arbeit bzw. Belastung geben. Der Vorteil dieser Methode liegt in der genauen Dosierbarkeit der Belastungsintensität. Das Ausmaß ist somit physikalisch exakt definiert.

Neben Röntgen, EKG, Herzkatheter und Oxymetrie trägt die Bestimmung der respiratorischen bzw. cardialen Ruhe- und Arbeitsinsuffizienz nicht nur für die prä- und postoperative Betreuung der Herz- bzw. Lungenkranken bei, sondern stellt auch bei der funktionellen quantitativen Diagnosestellung, der Frühdiagnostik und mit ihren funktionsanalytischen Bestimmungen der Herzleistungsreserven im Bereich der Vita maxima einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung der Herzchirurgie dar (BOLT, VALENTIN und VENRATH). Auch für die Sportmedizin bedeutet die frühdiagnostische Erfassung der Arbeitsinsuffizienz im Bereich der Vita maxima einen großen Gewinn. Können doch gerade hier prophylaktische und therapeutische Maßnahmen getroffen werden, um Leistungsschäden des cardiopulmonalen Systems zu vermeiden. In der Spiroergometrie nimmt das Verhalten des gesunden und kranken Herzens im Bereich der Vita maxima somit eine Schlüssel-

position ein.

b) Methodik und Ablauf der cardiopulmonalen Funktionsprüfung - die Ergospirometrie

Der Begriff "Vita maxima", in den 20er Jahren von KNIPPING und seinen Schülern geprägt, wird als "der höchste Minutenwert des O_2 -Aufnahmevermögens bei Minute zu Minute gesteigerter Arbeitsbelastung am Drehkurbelergometer" definiert (VALENTIN). Die dem Kreislauf adäquate Belastung besteht in einer irgendwie gearteten Arbeit z. B. Kniebeugen, Treppenlaufen, Stufentest nach Art des sogenannten James-Box-Versuches, Arbeiten an einem Tretapparat (Fahrrad) oder Ergometer (Drehkurbelergometer). Auf eine solche Art reagieren Herz und Peripherie zwar als Ganzes, durch die Wahl der Belastungsart sowie der Untersuchungsmethoden gelingt es jedoch bis zu einem gewissen Grade, diesen oder jenen Anteil des Gesamtkreislaufes zu erfassen. Daraus ergibt sich aber, daß man Funktionsprüfungen nicht schematisch in die allgemeine Untersuchung einordnen soll, sondern daß zu jeder Belastungsprobe eine bestimmte Fragestellung, eine Indikation gehört. Bei der Wahl der Belastungsmethoden bringt die Anwendung des Spiroergometers (mit Drehkurbelergometer) eine weit bessere Objektivierung der somatischen Leistungsfähigkeit und somit auch eine genauere Bewertung der Ergebnisse. Bei dem Drehkurbelergometer, der Belastungen zwischen 30 und 210 Watt ermöglicht, treten alle Muskelgruppen - (auch die der Extremitäten- und Rückenmuskulatur) - in Funktion, wodurch der Arbeitsstoffwechsel und der O_2 -Verbrauch in einem Maß gesteigert werden kann, daß eine Anpassungsgrenze von Atmung und Kreislauf erreicht wird. Mit der Methode der Ergospirometrie nach BRAUER-KNIPPING wird somit quantitativ die individuelle respiratorische und cardiale Leistungsgrenze festgestellt. Eine Arbeitsinsuffizienz z. B. ist im allgemeinen unter Vita-minima-Bedingung (= absolute Ruhe) noch symptomlos, zeigt jedoch manifeste Schäden erst im Bereich der Vita maxima (Belastung bis zur

Leistungsgrenze).

Natürlich kann durch extreme Belastung der Probanden auch eine totale Erschöpfung erreicht werden, wobei es jedoch zu Erschöpfungserscheinungen kommt.

Die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme hat beim KNIPPING-Apparat immer mit einem gefüllten Sauerstoffgerät zu erfolgen, um möglichst seitens der Lunge herkommende Einschränkungen zu vermeiden. Die Sauerstoffaufnahme steht in abhängiger Beziehung vom Minutenvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz. Ausreichende Steigerung dieser Faktoren, wie sie zur Vita maxima-Bestimmung notwendig sind, kann nur durch körperliche Arbeitsleistung, d. h. Muskelarbeit erreicht werden, wobei es durch den größeren Sauerstoff- und Energiebedarf bedingt zur Erschließung und Mitbeteiligung aller Kapillargebiete kommt.

Zur Durchführung der Spiroergometriemethode diente die KNIPPING-Apparatur (Aufbaustufe D der Firma Dargatz, Hamburg), welcher zu den geschlossenen Gasstoffwechselgeräten mit ventiltreiem Kreislauf gehört. Die Spirometerglocke war mit reinem Sauerstoff gefüllt und konnte durch die danebenstehende Sauerstoffflasche sofort wieder aufgefüllt werden. Der Gasbalancier, der Nachfüllgasometer und die Stabilisiergasometerglocke waren vom System abgeschaltet. Nach Aufsetzen der dicht abschließenden Gesichtsmaske atmete der Proband Sauerstoff ein, der aus der gefüllten Spirometerglocke mit Hilfe der Umwälzpumpe kam. Die mittels Mehrgang-Kymographion aufgezeichnete Atemkurve stieg kontinuierlich mit dem Sauerstoffverbrauch an, während in der Spirometerglocke das Gasvolumen entsprechend abnahm, da die ausgeatmete Luft direkt über den CO_2 Adsorber geführt wurde. Der O_2 -Verbrauch pro Minute war aus dem Kurvenanstieg ablesbar. Im einfachen Blindversuch wurden zwei Messungen durchgeführt. Aus dem ersten Versuch (Ruheuntersuchung wie beim Grundumsatz (GU)-Bedingungen) war unter Sauerstoffatmung zu errechnen: Atemminutenvolumen (AMV), Atemzeitquotient (AZQU), Atemfrequenz (AF).

Sekundenkapazität (TIEFENAU) bzw. Atemstoßtest (ASTt) und Atemgrenzwert (AGW). Daran schloß sich der körperliche Belastungsversuch an, bei dem der Proband am Drehkurbelergometer die Umdrehungszahl von 40 pro Minute einzuhalten hatte. Nach dem Kräftezustand und der Konstitution des Probanden begann die Belastung mit 30 bzw 60 Watt, um 30 Watt von Minute zu Minute steigernd, bis zur völligen Auslastung. Die Abbremsung des Kurbelergometers, der sich je nach der Größe der stehenden Versuchsperson in der Höhe verstellen ließ, beruhte auf dem genau regulierbaren elektrodynamischen Wirbelstromprinzip. Unmittelbar nach Versuchsende erfolgte Auszählung der Pulsfrequenz. Unter gleichen Bedingungen dieses Leerversuches schloß sich am nächsten Tag der Belastungsversuch nach Medikation der Testsubstanz an. Ergänzend sei noch zu erwähnen, daß bei dem Wechsellaufkymographen die mittels einem Glaskapillarschreiber auf gezeichnetem Registrierpapier aufgezeichnete Atemkurve in verschiedene Tempi (15, 25, 50, 300 und 3000 mm/min.) eingeschaltet werden konnte. Ein Strömungsmesser zeigte während des Versuches außerdem die Strömungsgeschwindigkeit entsprechend der Belastungshöhe zwischen 150 und 250 Liter/Minute an. Der Luftdruck im System selbst entsprach dem der Außenluftverhältnisse, kontrollierbar durch ein Druckausgleichsventil. Zur Konstanthaltung der Lufttemperatur im Apparat sorgte ein automatisch arbeitendes Kontaktthermometer mittels einer Kühlvorrichtung. Nach KNIPPING kann die Fehlerbreite dieser Spiroergometerbelastung unter 1 % gehalten werden, was auf verschiedene Faktoren zurückzuführen ist (Undichtigkeit usw.).

c) Ergänzende hämodynamische Kreislaufuntersuchungen
(BÖGER-WEZLER)

In Analogie zu den pharmakologischen Ergebnissen (KRONEBERG) stehen klinische Beobachtungen von MOYER und Mitarbeitern, die in zahlreichen Untersuchungen mit Raubasin-

Präparaten an Hypertonikern die zentrale Dämpfung des vasomotorischen Systems und die Verarmung der Peripherie an dem gefäßkonstriktorischen Vermittlerstoff Noradrenalin feststellen konnten.

Im Zusammenhang mit den eigenen Untersuchungen bot sich gleichzeitig die Möglichkeit, eine weitere experimentelle Prüfung von Raubasin in kleinerem Umfang vorzunehmen. Bei der Kreislaufwirkung von Raubasin drängt sich nun die Frage auf, ob nicht z. B. auch eine gefäßerweiternde Wirkung bestimmter Organe zu erreichen ist? Denn, wie bereits bekannt ist, besitzt Raulysin bei normalem Blutdruck und intakter Kreislaufregulation nicht nur eine schwach blutdrucksenkende Wirkung, sondern es fördert auch durch Vasodilatation, durch gesteigertes Herzminuten-Volumen und durch Erhöhung der Herzfrequenz die periphere Durchblutung. Zur hämodynamischen Funktionsprüfung des Herzens und des Kreislaufes geben nicht nur die Schellong-Belastungsversuche wichtige Aufschlüsse, auch der BÖGER-WEZLER dient zur Feststellung und Beurteilung der Elastizität zentraler und peripherer Arterien am Lebenden.

Bei den zur Spiroergometrie ergänzenden kreislaufanalytischen Untersuchungen legten wir nach WEZLER-BÖGER die Versuchsperson in die horizontale Körperlage, warteten nach Anlegen der entsprechenden Instrumente 5 - 10 Minuten ab, bis die Normalaufnahme erreicht war. Ebenso wurden nach Einstich der Kanüle in die Vena mediana cubiti etwaige durch die Injektion bedingte Schreck- oder Schmerzreaktionen abgewartet. Im allgemeinen begann 20 Sekunden nach der Injektion die erste Pulsaufzeichnung. Durch gleichzeitige Registrierung des zentralen (Subclavia- oder Carotispuls), des Femoralis- und Radialispulses in der von WEZLER beschriebenen Anordnung mittels optischer Sphygmographen erfolgte auch die Messung des systolischen und diastolischen RR-Wertes, sowie für die Beurteilung des Kreislaufes folgende maßgebende Größen: Blutdruckamplitude, Mitteldruck, Pulsfrequenz,

Pulskurven (Wellengeschwindigkeit $c = \text{m/sec}$, Pulsdauer), Minutenvolumen ($V_M = \text{ltr./min.}$), Schlagvolumen (V_S in ml), elastischer Gesamtwiderstand ($E' = \text{dyn/cm}^5$) und peripherer Strömungswiderstand ($W = \text{dyn} \times \text{sec/cm}^5$). Bei der hämodynamischen Funktionsprüfung führten wir zur Kreislaufanalyse 4 Belastungsversuche mit 20 mg Raulysin i. v. durch. Die Druckregistrierung beim BÖGER-WEZLER erfolgte mittels Direktschreiber, welcher graphisch die hämodynamische Wirkung von zu prüfenden Mitteln festhielt.

d) Psychische Alteration und orientierende Prüfungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK

Eine amtliche Unfallursachenstatistik wird sicherlich den Gestaltern und Überwachern des Verkehrsreglements wertvolle Hinweise liefern können. Ärzte können ihr jedoch nur entnehmen, daß menschliches Versagen einen entscheidenden Faktor bei Straßenverkehrsunfällen darstellt. Bei aller Zurückhaltung in der Bewertung dieser Statistik wird man feststellen müssen, daß menschliche Unzulänglichkeit in irgendeiner Form beim Zustandekommen von mehr als 80 % aller Unfälle eine wesentliche Rolle spielt (KREIENBERG). Nach Erhebungen von K. WAGNER und H. J. WAGNER hatten von etwa 5000 Kraftfahrern, die irgendwie im Verkehr aufgefallen und überprüft worden waren, etwa 10 - 13 % in den letzten 24 Stunden Arzneimittel zu sich genommen, wobei es sich hauptsächlich um Analgetika, Hypnotika, Sedativa und Psychopharmaka handelte.

Die Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit hängt nicht nur von der Fahrfertigkeit, Kritik-, Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit ab, sondern auch vom körperlich geistigen Zustand eines Menschen und von seiner gesamtpersönlichen Verfassung. Neben den subjektiven Erfahrungen, die eine Beurteilung der Wirkungen eines Pharmakons auf die Verkehrssicherheit in gewisser Hinsicht erlauben, geben in erster Linie psychotechnische Testverfahren einen tieferen Einblick über die

eventuellen Einflüsse eines Medikamentes auf die Gesamtpersönlichkeit. Um zu einem einigermaßen klaren Wirkungsbild zu kommen, sind mehrere Tests zur Anwendung möglich. Eine einfache und erste Orientierung geben nach HORATZ folgende Gruppen von Tests: Gehen auf dem weißen Strich, Romberger Versuch, Zeigefinger-Nasentest, Nystagmus-Reaktion, Schreibtest und die Kraepelinsche Schreibdruckwaage. Bei der Untersuchung von Psychoanaleptika, namentlich von Raubasin, auf zentralerregende Wirkung und psychosomatische Leistungsfähigkeit sind, da sie die Reflexe und Reaktionsfähigkeit erfassen, weitere Tests viel aufschlußreicher:

Im sogenannten Kugeltest wird als Maß für die Leistungsfähigkeit festgestellt, wie viele im Durchmesser passende Kugeln in einer bestimmten Zeit von einer Versuchsperson in die Öffnung einer sich drehenden Walze gesteckt werden können (BRÜNER und Mitarbeiter). Während der Track-Tracer-Test speziell die Feinmotorik, der Labyrinthtest das Überschau-Vermögen, das Elektroencephalogramm die Ermüdungsphasen, der Rechentest die Konzentrationsfähigkeit registriert, dient der Physioscript sowie das Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK zur Registrierung der pharmakodynamischen Wirkung, d. h. der Reaktions-Schnelligkeit.

Am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK hatte bei den eigenen Untersuchungen der Proband auf 28 akustische und optische Signale durch Betätigung zugeordneter Hebel und Pedale zu antworten. Erfolgte auf diese optischen und akustischen Reize, die in einer vorgeschriebenen Zeitspanne von 45 Sekunden auftraten, keine entsprechende reflexmäßige Reaktion, so registrierte das eingebaute Zählwerk automatisch einen Fehler. Mit einer bestimmten, vorgesehenen Einarbeitungszeit wurde der Proband genügend mit dem Gerät vertraut gemacht, damit die Ergebnisse durch Üben oder Erlernen nicht beeinflußt werden, um somit konkret das Reaktionsvermögen zu erhalten. Ebenso

erfolgte die Registrierung nur im letzten Versuchsabschnitt, ohne den Probanden davon in Kenntnis zu setzen, außerdem sind die störenden äußeren Einflüsse (Tagesrhythmus, Schlaf, Nahrung) nach Möglichkeit eingeschränkt und durch eine längere Zeitspanne zwischen den beiden Versuchen reproduziert worden. Durch diese Maßnahmen scheint praktisch die Reaktionsnorm der Versuchsperson erreicht zu sein, zumal mittels der übergangslosen Registrierung in dem z. Zt. laufenden Versuch durch psychischen Einfluß keine wesentliche Änderung der experimentellen Ergebnisse zu erwarten ist.

Unter der Medikation von Raubasin wurde auch hinsichtlich der psychischen Alteration die Beeinflußbarkeit geriatrischer Fälle in Betracht gezogen, wie z. B. post-apoplektische Rigor- und Tremorzustände, sowie psychische Veränderungen und spastische Restparesen.

e) Klinische Prüfung und Selbstversuche

Bei den durchgeführten Untersuchungen wurden von uns nicht nur die spontanen Äußerungen, die Verhaltensweise der Probanden und durch Befragen das individuelle Befinden registriert, sondern in mehreren Selbstversuchen auch persönliche Eindrücke von den Wirkungen dieser Testsubstanz vermittelt. Zur Auswertung klinischer Erfahrungen führte B. Knick anhand eines großen Krankengutes zum Erfassen einer eventuell auftretenden organotropen Wirkung klinische, klinisch-chemische, haematologische und stoffwechselphysiologische Untersuchungen durch.

Weiterhin konnte zur klinischen Auswertung therapeutischer Ergebnisse in 6 Fällen von therapierefraktärer Azotämie bei Niereninsuffizienz verschiedener Genese die intravenöse und orale Raubasin-Wirksamkeit probatorisch beobachtet werden. Könnte nicht infolge der Steigerung des Durchströmungsvolumens, Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes und der spasmolytischen Komponente eine bessere Durchblutung bzw. Mehrdurchblutung der Niere eintreten und somit die Leistung der Nierenfunktion gesteigert

werden? Neben dem Wasser- und Konzentrationsversuch nach Volhard geben uns die Clearance-Methoden einen weit besseren Einblick in die Nierenfunktion.

2. Versuchsgruppen

a) Beschreibung des Untersuchungsgutes

Für die spiroergometrischen Untersuchungen standen uns 47 kreislaufgesunde Probanden im Alter von 18 - 54 Jahren zur Verfügung. Dabei war es wichtig, daß keine Störungen seitens der Kreislaufregulation vorlagen, wie eingeschränkte Leistungsbreite des Herzens infolge Herzmuskelschwäche. Ebenso bringen auch pulmonale Veränderungen (Emphysem, fibröse, bzw. pleuritische Schwarten usw.) mit daraus resultierenden Störungen des Gasaustausches unbrauchbare Ergebnisse.

Von diesen 47 Versuchspersonen waren 22 Klinikpatienten, die vorwiegend zur Beobachtung, bzw. Kontrolle oder zur Begutachtung kamen und Patienten, die wegen leichterer Erkrankung kurzfristig in der Klinik stationäre Aufnahme gefunden hatten. Die restlichen 25 Probanden requirierten sich aus Studenten, Ärzten und 2 Schwestern. Die im Leerversuch zur Kontrolle der Herz-Kreislauffunktion gefundenen Werte wurden mit den altersentsprechenden Sollwerten in dem nachfolgenden Schaubild verglichen (Abb. 2).

Da die maximale O_2 -Aufnahme durch das Leistungsvermögen des Herzens, Gasaustauschbedingungen in der Lunge, Transportkapazität des Blutes, Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur und durch die Utilisation des Blutes in den Körperkapillaren beeinflusst werden kann, wird nach KNIPPING, BOLT, VALENTIN und VENRATH der empirisch gefundene, kritische Mindestwert der Vita maxima mit 1500 ml O_2 pro Minute angegeben. Aus der Abb. 2 ist zu ersehen, daß nur von einem Probanden dieser Mindestwert unterschritten wird.

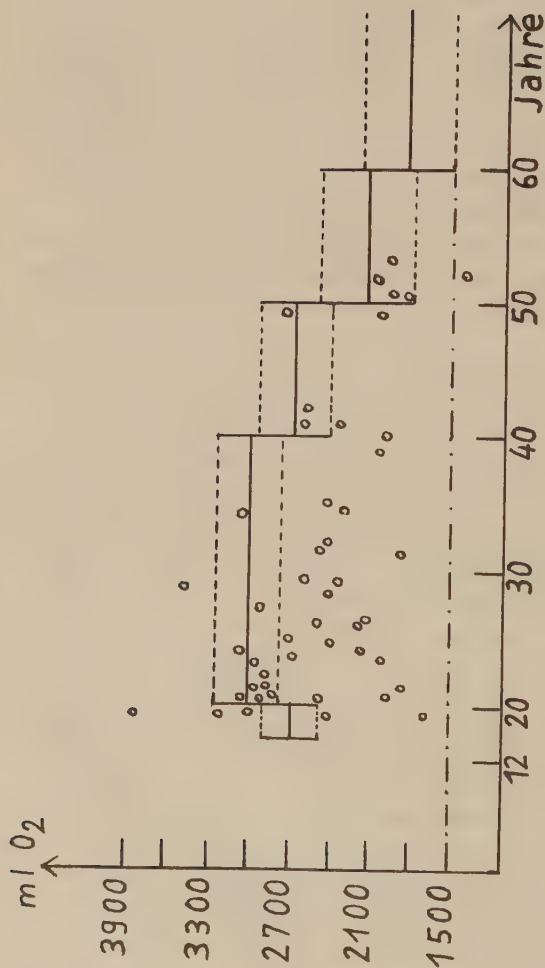


Abb. 2: Auf der Abszisse ist das Alter in Jahren, auf der Ordinate der O₂-Verbrauch in ml wiedergegeben. Nach Angaben von ROSSIER, BÜHLMANN und WIESINGER sind die Durchschnittswerte der maximalen O₂-Aufnahme in den einzelnen Altersstufen durch eine ausgezogene Linie und die dreifache Standardabweichung der Durchschnittswerte durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. Der bei den Probanden im Testversuch unter Vita-maxima-Bedingungen gemessene O₂-Verbrauch ist durch einen Kreis markiert. Der kritische Vita-maxima-Mindestwert Kreislaufgesunder (---) wird auch von Personen mit einer sogenannten "physiologischen Altersinsuffizienz" und von Personen, die eine Hungerdystrophie durchgemacht hatten, sowie Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt mit einer Ausnahme erreicht.

Bei der Bestimmung der Vita maxima steigt zunächst die O_2 -Aufnahme und das Herzminutenvolumen linear an, nach Erreichen der kritischen Belastungsstufe bleibt die O_2 -Aufnahme trotz weiterer Arbeitsleistung auf ihrem erreichten Maximalwert konstant stehen, während die Atmung jedoch weiter zunimmt. Werden außerdem sofort nach der Arbeit Pulsfrequenzwerte von 150/Minute gezählt, so liegt die Vita maxima in diesem körperlich ausgelasteten Bereich der Endbelastung, ohne daß es durch Überbelastung zu Erschöpfungserscheinungen führt.

b) Applikationsform und Dosierung von Raubasin

Raulysin (jetzt Lygosin^(R)), ein Präparat, was noch nicht im Handel erhältlich ist, stand uns in Ampullen - 1 Ampulle enthält 10 mg Raubasin - zur langsamen intravenösen oder intramuskulären Injektion zur Verfügung. Wegen den gelegentlich lokal auftretenden Schmerzen bei der i. m. Injektion bevorzugten wir die intravenöse Applikationsform, zumal der wirksame Effekt nach 10 Minuten zu erwarten war. Das Raubasin Präparat Lygosin (R)⁺ kann nicht nur parenteral, auch oral und kombiniert (parenteral und oral) verabfolgt werden. Ein Dragée Raulysin bzw. Lygosin^(R) enthält die wirksame Substanz 10 mg Raubasin.

Die Einteilung der Versuchspersonen wurde nach den Dosierungen von 10, 20, 30, 40 und 50 mg intravenöser Injektion in 5 Gruppen vorgenommen, wobei auf die jeweiligen Gruppen folgende Anzahl von Probanden fielen:

in der ergospirometrischen Versuchsreihe

Lygosin (R) zu	10 mg Raubasin	10 Probanden
" "	20 mg "	8 "
" "	30 mg "	10 "
" "	40 mg "	9 "
" "	50 mg "	10 "

⁺Anmerkung: Aus warenverzeichnisrechtlichen Gründen mußte die bisherige Bezeichnung Raulysin in Lygosin^(R)-Präparat Nr. 9036 der C. F. Boehringer & Soehne GmbH., Mannheim - geändert werden.

Beim Belastungsversuch nach BÖGER-WEZLER kämen bei 4 Herz- und Kreislaufgesunden eine Dosierung von 20 mg Raubasin i. v. zur Anwendung.

Für die Untersuchungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK wurde ebenfalls von der oralen Dosierung Abstand genommen und dasselbe Dosierungsschema mit Aufteilung der Probanden in 3 Gruppen vorgenommen. Den Dosierungen entsprechend ergab sich:

Raubasin zu	20 mg	3 Probanden
"	" 30 mg	4 "
"	" 40 mg	3 "

Da bei allen Untersuchungen der zu prüfenden Substanz die intravenöse Applikationsform angewandt wurde, mußte i. v. auch mit einem Placebo-Präparat entsprechend verfahren werden. Als Placebo injizierten wir 10 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, während in der Versuchsreihe stets die jeweilige Menge der Testsubstanz mit einer 0,9 % NaCl-Lösung ad 10 ml ergänzt und i. v. verabreicht wurde. Eine Reihenfolge Placebo-Medikament wurde nicht immer eingehalten. Ohne Wissen der Probanden kamen die Untersuchungen gelegentlich auch umgekehrt zur Durchführung.

3. Befunde und Resultate

a) Ergebnisse der ergospirometrischen Untersuchungen

Zunächst sei noch einiges über die Fehlerbreite der benutzten Ergospirometrie, über gewisse Einschränkungen und Bewertung der Ergebnisse vorangestellt. In der Ergospirometrie ist zu berücksichtigen, daß die im Arbeitsversuch gemessene physikalische Leistung nur ein indirektes Maß für die biologische Leistung ist, deren Wirkungsgrad und Nutzeffekt je nach Versuchsbedingung auch in Abhängigkeit vom Trainingszustand des Probanden Schwankungen aufweist. Diese Feststellung soll auf die Notwendigkeit konstanter und vergleichbarer Versuchsbedingungen hinweisen. In gewissem Umfang können die Ergebnisse von zwei Seiten verfälscht werden: einmal durch die Apparatur, zwar unvermeidbar, jedoch konstant und abwägbare, wie Undichtig-

keit der Apparatur, undichter Anschluß des Probanden, unvollständige Absorption des CO_2 und ungenügende Pumpenleistung des Ergospirometers. Da der Spirometer alle Atembewegungen und unmittelbar quantitative Veränderungen des Systemvolumens anzeigt, lassen sich somit grobe Fehler gleich beseitigen. Dennoch dürfen nach ROSSIER "auf alle Fälle aus Änderungen von $\pm 10\%$ der gemessenen Werte noch keine Schlüsse gezogen werden", z. B. bedeutet eine Temperaturerhöhung um 1°C im System bei einer 10 min. Dauer O_2 -Aufnahme eine Fehlerquelle von 3% . Selbst die Fehlerbreite der Ergometerbelastung wird mit ca. 1% angegeben.

Am Spiroergometer wurden in möglichst kurzen Abständen und unter gleichbleibender Bedingung die Versuche durchgeführt, um unerwünschte Einflüsse auszuschließen und somit positive Ergebnisse der Vita maxima erreichen zu können, die mindestens nach Verabreichung des Medikaments um 10% der Ausgangswerte differieren. Die zweite Einschränkung bei der Beurteilung der Ergebnisse liegt bei dem Probanden selbst. Nach äußeren Faktoren unterliegt die Beurteilung gewissen Einschränkungen: wie Übermüdung, Alkohol, Nikotinabusus, vegetativnervöse Einflüsse, endokrine Erkrankungen, Trainingszustand und vom "guten Willen" des Probanden.

Bei den Untersuchungen am Ergospirometer waren alle Probanden voll ausgelastet, was durch eine Kontrolle der Pulsfrequenz von annähernd 150/Minute bestätigt werden konnte. Die Belastung wurde nach Art und Schwere so gewählt, daß sie für den Probanden keine Gefährdung bedeuteten und den Gegebenheiten des täglichen Lebens optimal entsprachen, aber auch bei Vergleichsuntersuchungen leicht und zuverlässig zu reproduzieren waren.

Von 10 Versuchspersonen, denen 10 mg Lygosing^(R) i. v. appliziert wurden, lagen bei 4 die verbrauchten Sauerstoffmengen während der Vita maxima höher als beim Placebo-Versuch. Die Differenz zwischen Leerwert und Belastungswert lag in prozentualer Beziehung zum Leerwert zwischen 4 und

9 %. Eine Abweichung unter dem Leerwert ist bei 5 Personen gemessen worden, sie erreichten Werte zwischen 4 und 18 %. Eine Versuchsperson atmete im Leerversuch und im Kontrollversuch die gleiche Menge Sauerstoff ein. (siehe Tab. 1)

Acht Probanden erhielten parenteral 20 mg der Testsubstanz Raubasin. Von diesen steigerten 3 ihre O_2 -Aufnahme im Testversuch um Werte von 2 bis 8 %, während 4 Personen mit 4 bis 7 % unter ihrem Ausgangswert blieben. Ebenfalls wurde einmal die ursprüngliche geatmete O_2 Menge erreicht. (Tab. 2)

In der 3. Versuchsgruppe verbrauchten 6 von 10 Testpersonen, denen intravenös 30 mg Lygosin^(R) zugeführt wurde, zwischen 2 und 18 % mehr Sauerstoff als im Leerversuch. Bei 4 war eine Reduzierung um 6 bis 13 % gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen. (Tab. 3)

Eine i. v. Medikation mit 40 mg Lygosin^(R) wurde bei 9 Personen vorgenommen. Einen größeren Sauerstoffverbrauch im Bereich der Vita maxima erreichten im Testversuch 3 Probanden, die zwischen 6 und 17 % lagen. Denen stehen 4 Versuchspersonen gegenüber mit 4 bis 7 % geringerem O_2 -Verbrauch als im Placeboversuch. Und 2 erreichten im Kontrollversuch den gleichen Ausgangswert. (Tab. 4)

Von 10 Probanden, an denen eine intravenöse Behandlung mit 50 mg Lygosin^(R) vorgenommen wurde, zeigten 3 Personen einen vermehrten Sauerstoffverbrauch von 4 bis 11 % und weitere 4 Personen einen verminderten O_2 -Verbrauch von 4 bis 12 %, gegenüber ihrem Leerversuch, während 3 Versuchspersonen in ihrem Sauerstoffverbrauch keine Veränderungen zeigten. (Tab. 5)

In den Tabellen 1 - 5 sind die altersentsprechenden Sollwerte nach Angaben von ROSSIER, BÜHLMANN und WIESINGER, sowie die ergospirometrischen Meßgrößen als Istwerte der einzelnen Versuchspersonen wiedergegeben. Der Leerwert gibt die gewonnenen Ventilationsgrößen der Vita maxima in ml O_2 /Minute

vor der jeweiligen Medikation d.h. nach Placebo an. Der Belastungswert wurde nach jeweiliger dosierten Lygosin^(R)-Medikation errechnet. Die Differenz zwischen Leerwert und Belastungswert ist als absolute und prozentuale Abweichung auf den Leerwert bezogen worden.

Die Abbildungen 3 - 7 stellen als graphische Darstellungen die prozentuale Abweichung zum Leerwert der einzelnen Versuchspersonen nach entsprechend dosierter Medikation dar.

Nr. der Probanden	Alter	Sollwerte	Istwerte		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1	29	3020	2300	2200	- 100	- 4
2	48	2630	2800	2300	- 500	- 18
3	22	3020	2050	1900	- 150	- 7
4	19	3020	1700	1800	+ 100	+ 6
5	38	3020	2200	2400	+ 200	+ 9
6	22	3020	2800	2900	+ 100	+ 4
7	41	2630	2350	2100	- 250	- 11
8	52	2140	2000	2100	+ 100	+ 5
9	26	3020	2150	1900	- 250	- 12
10	23	3020	2350	2350	0	0

Tab. 1: Atemmechanische Meßgrößen der Vita maxima durch 10 mg Lygosin(R) i. v.

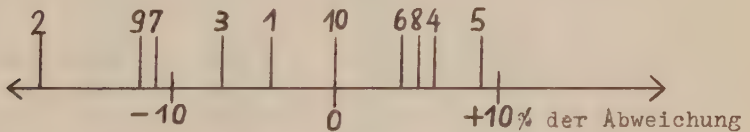


Abb. 3: Zusammenstellung der prozentualen Abweichung bezogen auf den Leerwert bei Belastungen mit 10 mg Lygosin(R) i. v.

Nr. der Probanden	Alter	Sollwerte	Istwerte		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1	22	3020	2700	2500	- 200	- 7
2	20	3020	2800	2700	- 100	- 4
3	36	3020	2450	2500	+ 50	+ 2
4	35	3020	2350	2350	0	0
5	53	2140	2200	2300	+ 100	+ 5
6	24	3020	2850	2700	- 150	- 5
7	18	3020	3200	3050	- 150	- 5
8	32	3020	2400	2600	+ 200	+ 8

Tab. 2: Atemmechanische Meßgrößen der Vita maxima durch 20 mg Lygosin(R) intravenös

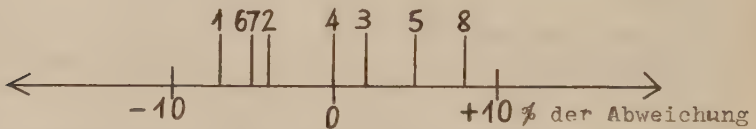


Abb. 4: Zusammenstellung der prozentualen Abweichung bezogen auf den Leerwert bei Belastungen mit 20 mg Lygosin(R) i. v.

Nr. der Probanden	Alter	Sollwerte	Istwerte		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1	41	2630	2750	2400	- 350	- 13
2	24	3020	2100	2250	+ 150	+ 7
3	21	3020	1900	1700	- 200	- 11
4	43	2630	2600	2800	+ 200	+ 8
5	23	3020	1800	1900	+ 100	+ 6
6	40	2630	1950	1800	- 150	- 8
7	29	3020	3500	3300	- 200	- 6
8	27	3020	2800	3100	+ 300	+ 11
9	48	2630	2150	2200	+ 50	+ 2
10	32	3020	1700	2000	+ 300	+ 18

Tab. 3: Atemmechanische Meßgrößen der Vita maxima durch 30 mg Lygosin(R) intravenös

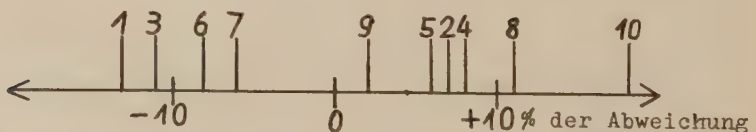


Abb. 5: Zusammenstellung der prozentualen Abweichung bezogen auf den Leerwert bei Belastungen mit 30 mg Lygosin(R) i. v.

Nr. der Probanden	Alter	Sollwerte	Istwerte		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1	24	3020	2600	2500	- 100	- 4
2	23	3020	3100	2800	- 300	- 10
3	26	3020	2600	2400	- 200	- 8
4	21	3020	2800	3000	+ 200	+ 7
5	50	2140	1800	1900	+ 100	+ 6
6	37	3020	3100	3100	0	0
7	23	3020	2200	2050	- 150	- 7
8	19	3020	2400	2800	+ 400	+ 17
9	20	3020	3800	3800	0	0

Tab. 4: Atemmechanische Meßgrößen der Vita maxima durch 4 Ampullen (= 40 mg) Lygosin(R) i. v.

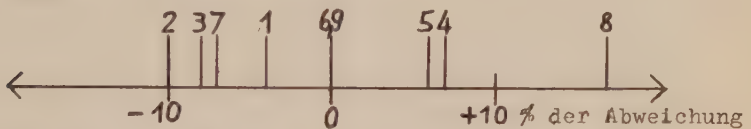


Abb. 6: Zusammenstellung der prozentualen Abweichung bezogen auf den Leerwert bei Belastungen mit 40 mg Lygosin(R) i. v.

Nr. der Probanden	Alter	Sollwerte	Istwerte		Differenz	
			Leerwert	Belastung	Absolut	%
1	25	3020	2400	2500	+ 100	+ 4
2	18	3020	3000	2700	- 300	- 10
3	21	3020	2400	2550	+ 150	+ 6
4	22	3020	2800	2800	0	0
5	33	3020	2300	2300	0	0
6	54	2140	1900	1800	- 100	- 6
7	20	3020	2900	2550	- 350	- 12
8	52	2140	1350	1500	+ 150	+ 11
9	27	3020	2400	2400	0	0
10	29	3020	2500	2400	- 100	- 4

Tab. 5: Atemmechanische Meßgrößen der Vita maxima durch 5 Ampullen (= 50 mg) Lygosin(R) i. v.

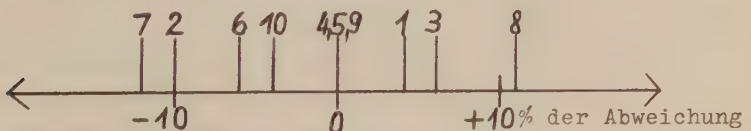


Abb. 7: Zusammenstellung der prozentualen Abweichung bezogen auf den Leerwert bei Belastungen mit 50 mg Lygosin(R) i. v.

Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der ergospirometrischen Untersuchungen waren mit Hilfe statistischer Methoden zu prüfen. Die Differenzen zwischen den Meßwerten vor und nach Medikamentenapplikation wurden mit dem Vorzeichentest auf Signifikanz geprüft. Die Unterschiede sind mit diesem Test statistisch nicht gesichert bzw. signifikant. Der Vergleich zwischen Gruppe und Höhe der Dosierung hinsichtlich der Größe der Differenzen der ergospirometrischen Werte erfolgte mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests. (Siehe Tabelle 6)

i.v. Lygosin^(R) Medikation von:

10 mg		20 mg		30 mg		40 mg		50 mg	
W	R	W	R	W	R	W	R	W	R
-500	1	-200	9,5	-350	2,5	-300	4,5	-350	2,5
-250	6,5	-150	14	-200	9,5	-200	9,5	-300	4,5
-250	6,5	-150	14	-200	9,5	-150	14	-100	19
-150	14	-100	19	-150	14	-100	19	-100	19
-100	19	0	25	+ 50	29,5	0	25	0	25
0	25	+ 50	29,5	+100	34	0	25	0	25
+100	34	+100	34	+150	39	+100	34	0	25
+100	34	+200	42,5	+200	42,5	+200	42,5	+100	34
+100	34			+300	45,5	+400	47	+150	39
+200	42,5			+300	45,5			+150	39

Tab. 6: Kruskal-Wallis-Test

"Absolute Differenz " als Wert (W) und Rangwert (R)
der dosisabhängigen Gruppe

Die Prüfung auf Signifikanz wird nach der Formel berechnet:

$$T = \left[\frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^K \frac{R_i^2}{n_i} \right] - 3 (n+1)$$

In unserer Untersuchung auf Signifikanz wurde für n = Zahl aller Fälle, die Probandenzahl von 47 eingesetzt, wonach sich ergibt:

$$T = \left[\frac{12}{47 \times 48} (\text{Summe der Quotienten aus dem Quadrat der Rangwertsumme in den Spalten und der Spaltenfallzahl}) \right] - 3 \times 48$$

Eine statistische Auffälligkeit ($1 \% < P \leq 5 \%$) besteht, wenn T zwischen 9,5 und 13,3 liegt.

Da unser Ergebnis $T = 1,2$ kleiner als dieser Wert ist, muß somit der Vergleich zwischen Gruppen und Höhe der Dosierung hinsichtlich der Größe der Differenzen der ergospirometrischen Werte als statistisch nicht gesichert angenommen werden.

b) Ergebnisse der ergänzenden physikalischen Kreislaufanalyse nach BÖGER-WEZLER

Im Rahmen der experimentellen Untersuchungen ließen die Messungen der kreislaufanalytischen Größen nach BÖGER-WEZLER unter parenteralen Dosen von 20 mg Lygosin^(R) bei 4 Probanden charakteristische Veränderungen unter der Medikation erkennen. (siehe Tab. 7). In den vier Untersuchungen stellten sich vorwiegend Studenten zur Verfügung. Bei der ersten Kreislaufanalyse ergaben die beobachteten Ruhewerte einen Blutdruck RR von 140/60 mm Hg, ein Schlagvolumen V_S von 30 ccm, Minutenvolumen V_M von 2,5 ltr./Minute, elastischer Gesamtwiderstand E' von 450 dyn/cm⁵ und einen peripheren Strömungswiderstand W von 1600 dyn x sec/cm⁵. Die Belastungswerte entsprachen nach 5 minütiger Applikation außer dem peripheren Strömungswiderstand W von 800 dyn x sec/cm⁵ den Größen der Ausgangslage. Ähnliche Veränderung erwies sich bei der zweiten Messung der Kreislaufgrößen, wo der periphere Strömungswiderstand W von 2000 auf 1000 dyn x sec/cm⁵ sich verringerte, während im 3. Belastungsversuch eine steigende Veränderung W von 2200 auf 2400 dyn/cm⁵ zu erkennen war. Nach sehr geringem vorübergehenden Abfall des systolischen und diastolischen Druckes erfolgte durch die gegenregulato-

Nr. der Probanden	V _S in ccm		V _M in ltr./Min.		E' in dyn/cm ⁵		W in dyn x sec/cm ⁵		RR in mm Hg	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	30	30	2,5	3,5	450	450	1600	800	140/60	140/50
2	50	50	4,0	4,0	1500	1450	2000	1000	135/85	135/85
3	70	70	4,5	5,0	500	400	2200	2400	140/85	140/95
4	40	45	2,5	3,5	1200	1500	1000	1300	145/60	140/65

Tab. 7: Gewonnene Meßwerte der physikalischen Kreislaufanalyse nach BÖGER-WEZIER bei 4 Probanden vor und 5 Minuten nach i. v. Applikation von 20 mg Iygosin (R)
 Schlagvolumen = V_S, Minutenvolumen = V_M, Elastischer Gesamtwiderstand = E',
 Peripherer Strömungswiderstand = W und Blutdruck = RR

rische Phase ein Wiederanstieg auf die ursprüngliche Höhe, teilweise sogar zu einer minimalen Erhöhung der RR-Werte um 5 - 10 mm Hg. Auffallend bei den 4 Kreislaufanalysen und für Lygosin^(R) charakteristisch ist die bereits nach 5 Minuten i. v. Applikation von 20 mg fast regelmäßig beobachtete Zunahme des Herzminutenvolumens (V_M) um 0,5 bis 1 ltr./Minute. Als Nachweis der muskulärgefäßdilatatorischen Wirkung spräche - wie aus der Tabelle 7 zu ersehen ist - die deutliche Verringerung des peripheren Strömungswiderstandes (W) um durchschnittlich $650 \text{ dyn} \times \text{sec}/\text{cm}^5$.

Nach diesen Ergebnissen ist Raubasin weniger ein anti-hypertensives Pharmakon als vielmehr ein Mittel zur Steigerung der peripheren Durchblutung. Die Raubasin-bedingte periphere Gefäß Erweiterung läßt auf einen direkten Angriff an die Gefäßmuskulatur und sympathischen Nervenendigungen, sowie auf eine Hemmwirkung auf vasokonstriktorische Zentren schließen. Demgemäß ist bei klinischer Anwendung ein spasmolytischer Effekt zu erwarten. Diese Erwartung konnte anhand klinischer Befunde bei 34 Patienten mit hauptsächlich peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen verschiedener Lokalisation und Genese, mit spastischen und sklerotischen Erkrankungen bestätigt werden. Es wurde nicht nur eine Besserung funktioneller Störungen, sondern sogar in zwei Dritteln der behandelten Gefäßindikationen eine Erhöhung der arteriellen Schwingungsamplitude im Extremitätenoszillogramm erzielt.

Aufgrund der bisherigen Beobachtungen dürften für eine Raubasintherapie folgende Indikationen in Frage kommen: vorwiegend periphere Durchblutungsstörungen, gefäßbedingter arterieller Hochdruck mit normalem und erniedrigtem Herz-Minuten-Volumen, Elastizitäts- und Widerstandshochdruck, Minuten-Volumenhochdruck als Ausdruck einer labilen arteriellen Blutdruckerhöhung bei allgemeiner vegetativer Übererregbarkeit.

Nach den vorliegenden Ergebnissen sind absolute Kontra-

indikationen nicht zu erwarten, denn das cardiovasculäre System, die Stoffwechselvorgänge bei Altersdiabetes und die Temperatur blieben unbeeinflusst. Allergische Reaktionen, Abhängigkeits- oder Suchterscheinungen sind bei den klinischen und experimentellen Untersuchungen nicht beobachtet worden.

c) Ergebnisse der orientierenden Untersuchungen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK, psychische Alteration

Aus den Ergebnissen (siehe Tab. 8) am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK ergibt sich bei den 10 Probanden eine allgemeine Steigerung der Reaktionsfähigkeit nach Medikation gegenüber den Ausgangsmeßgrößen im Leerversuch. Da die psychomotorische Reaktionslage des einzelnen von Versuch zu Versuch kaum gleich ist, sie aber gerade hier einen entscheidenden Einfluß auf die Ergebnisse haben kann, gelingt es bei solchen Untersuchungen natürlich ungleich schwieriger annähernde Versuchsbedingungen einzuhalten. Außerdem besteht bei den psychologischen Testverfahren die Möglichkeit, daß durch einen gewissen Übungseffekt die Untersuchungsergebnisse beeinträchtigt werden können. "Eine Aufstellung von Normen und Normreaktionen in dosisabhängiger Proportion" scheint nach B. Knick somit nicht möglich zu sein.

Von einem Psychotonikum sind aber im Hinblick auf die Verkehrssicherheit bestimmte Kriterien des spezifischen pharmakologischen Wirkungsbildes zu erfüllen. Einerseits bestehen sie darin, daß eine Herabsetzung der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit unter Medikation nicht eintritt, andererseits die persönliche Eigenart und Verfassung eines Menschen nicht in dem Ausmaße verändert werden darf, in welchem eine Gefährdung der Straßenverkehrssicherheit eintritt.

Die abschließende Untersuchung am Reaktionsgerät nach

RIEFFERT und BECK soll lediglich eine Orientierung über den psychotropen Effekt von Lygosin^(R), besonders in verkehrsmedizinischer Sicht erbringen.

Der Proband hatte auf 28 optische und akustische Signale innerhalb 45 Sekunden durch Betätigung der zugeordneten Hebel bzw. Pedale zu reagieren. Erfolgte keine Antwort innerhalb einer vorgeschriebenen Zeitspanne oder wurde eine dem vorgegebenen Signal nicht entsprechende Reaktion ausgeführt, so wurde der Fehler von einem eingebauten Zählwerk automatisch registriert. Die durchschnittliche Fehlerzahl (siehe Tab. 8) wurde aus den 6 hintereinanderfolgenden Abläufen zu je 28 Signalen nach Placebo und nach Medikation ermittelt.

Nr. der Probanden	Medikation Lygosin(R) i.v.	Durchschnittliche Fehlerzahl	
		nach Placebo	nach Medikation
1	20 mg	7,5	5,3
2	20 mg	10,5	6,0
3	20 mg	7,3	4,3
1	30 mg	7,3	3,5
2	30 mg	3,0	1,6
3	30 mg	13,1	3,7
4	30 mg	5,0	2,4
1	40 mg	5,5	2,8
2	40 mg	3,0	1,6
3	40 mg	4,3	2,7

Tab. 8: Resultate der Untersuchung am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK vor und nach Medikation

Bei 3 Personen, die 20 mg Lygosin^(R) intravenös erhielten, lag in 2 Fällen die durchschnittliche Fehlerzahl bei 2,2 und 3,0 unter der des Leerversuchs. Einmal besserte sich das Ergebnis um 4,5 gegenüber dem Placeboversuch.

Im 2. Testversuch erhielten 4 Probanden 30 mg i. v. injiziert. In 2 Fällen zeigte sich eine Besserung um 1,4 und 2,6 der durchschnittlichen Fehlerzahl, ebenso besserte sich in 2 weiteren Fällen das Ergebnis um 3,8 und 9,4

Fehler gegenüber dem Leerversuch.

40 mg Lygosin^(R) i. v. wurden ebenfalls bei 3 Probanden appliziert, dabei zeigte sich jedoch eine geringe Besserung um 1,4 und 1,6 sowie 2,7 Fehler dem Leerversuch gegenüber.

Sehr bewährt hat sich das Präparat Lygosin^(R) in der inneren Medizin, deren Indikationsbereich in hirnorganisch bedingten Persönlichkeitsveränderungen in der Geriatrie, beim vegetativen Psychosyndrom und psychischen Alterationen bei chronischen Grunderkrankungen von B. Knick angegeben wird.

Hinsichtlich der psychischen Alteration wurden günstige Veränderungen bei älteren Patienten, insbesondere auch bei postapoplektischen Zuständen im Sinne der Rehabilitation gedeutet. In 6 bisher beobachteten postapoplektischen Zuständen wurde eine deutliche Besserung der Motorik mit Rückbildung von Rigor- und Tremorererscheinungen durch die Lygosin^(R)-Therapie erzielt. Unbeeinflusst blieben 2 Patienten mit Restparesen, bei denen der apoplektische Insult 6 - 8 Wochen zurücklag. In den meisten Fällen seien die erzielten Erfolge besonders wünschenswert gewesen, da der Standpunkt dieser meist chronisch Kranken gegenüber ihrem Krankheitszustand in positivem Sinne beeinflusst, die psychische Führung im Krankenhaus sowie eine weitere ambulante Behandlung wesentlich erleichtert habe.

Der Erfolg der Behandlung konnte im ganzen positiv bewertet werden und erstreckte sich auf geriatrische Fälle mit Leistungsminderung, Kontaktarmut, Antriebsverminderung, Störungen der Vitalsphäre, subdepressive Zustände mit vaso-vegetativen Sensationen nach Absetzen einer langfristigen Corticoidbehandlung, Bewußtseinstörung, Erschöpfungszustände sowie cerebrale Gefäßsklerosen. Besonders habe sich auf dem Gebiet der Geriatrie, soweit der psychotrope Effekt von Lygosin^(R) zur Unterstützung einer spezifischen Therapie herangezogen worden sei, die langsam einsetzende

Wirkung dieser Substanz bewährt, die weniger abrupt eingetreten sei als die anderer stimulierenden Pharmaka, wie das z. B. von der Amphetaminreihe bekannt ist. Bei dieser Erkrankungsgruppe seien die besten Therapieerfolge zu verzeichnen gewesen, da der psychotrope Effekt von Lygosin^(R) in konstanter Weise zu beobachten gewesen sei.

d) Klinische Resultate und Selbstversuche mit Lygosin^(R)

Lygosin^(R) findet umschriebene Anwendungsgebiete in Klinik und Praxis. In langfristiger Medikation wurde es bei den dafür in Betracht kommenden Indikationen geprüft und retrograd anhand der Krankenblätter eine Auswertung der klinischen Erfahrungen vorgenommen. Die zunächst stets parenteral begonnene Verabreichung wurde bei Fällen, welche aus klinischer Behandlung entlassen wurden und einer Weiterbehandlung bedurften auf überwiegend orale Medikation umgestellt. Nur in wenigen Fällen konnte die parenterale Therapie außerhalb der Klinik in Vereinbarung mit dem weiterbehandelnden Arzt fortgeführt werden.

Die Verträglichkeit war nicht nur im allgemeinen gut, sondern bei der oralen Therapie waren keinerlei subjektive und objektive Nebenerscheinungen zu registrieren. Nur bei der intravenösen Applikation, sei es in Form von Injektion oder Infusion, zeigten sich erst bei hoher Dosierung - ab 40 bis 50 mg und mehr - Begleiteffekte, wie Schwindelercheinungen, Schweißausbrüche, Übelkeit und in wenigen Fällen Kollapsbereitschaft. Als Ursache ist eine zu schnelle Injektion anzunehmen, denn das Präparat sollte nur langsam intravenös injiziert werden. Nach Aussagen der 47 Probanden war das Präparat gut verträglich, nur in 2 Fällen traten bei i. v. Verabreichung von 50 mg die obigen Symptome auf. Von allen anderen Personen wurde es als "angenehm" und "leicht" empfunden, nur einmal gab der Patient ein "gewisses Unbehagen" an.

Aus den spontanen Äußerungen und dem Verhalten der

Probanden während der Versuche war eindeutig zu erkennen, daß sich bezüglich des stimulierenden Effektes von Raubasin nach den im Abschnitt "Applikation und Dosierung" genannten Dosen 27 Versuchspersonen körperlich und geistig leistungsfähiger fühlten und meinten in einer "leichten" Stimmungslage zu sein. Wie oben angegeben - reagierten nur 3 mit Brechgefühl, Übelkeit und Unbehagen, während bei 17 Probanden keine sichere Aussage zu machen war. Bei hoher Dosierung kann es in Einzelfällen - wie auch im Selbstversuch mit 40 mg Raulysin durchgeführte Beobachtung - zu momentaner kurzfristiger Müdigkeit, mit anschließendem Unbehagen, Wärmegefühl im ganzen Körper und nach wenigen Minuten zu einem "leichten" Gefühl und mäßiger Enthemmung kommen.

Als günstigste therapeutische Dosierung kamen 20 - 30 mg parenteral oder 40 mg oral zur Anwendung. Etwa 2/3 der behandelten Gefäßindikationen sprachen auf die durchgeführte Raulysintherapie positiv an, in einigen Fällen wurde die orale Tagesdosis von 40 mg fraktioniert gegeben. Hierbei erwies sich die Applikation zusammen mit oder nach der Nahrungsaufnahme insofern als günstig, als unerwünschte Begleiteffekte vermieden werden konnten.

Bei der Bewertung klinischer Untersuchungen fiel an einem großen Krankengut auf, daß von der jeweiligen physischen und psychischen Ausgangslage der Probanden die stimulative Wirkung des Medikamentes in abhängiger Beziehung stand. Bis zu 20 mg Raubasin führten mit ausschließlicher Sicherheit - wie auch in anderen Selbstversuchen - bei ausgeruhten Pyknikern zu einem paradoxen Ermüdungseffekt, erst nach Dosiserhöhung traten signifikant rauschartige Sensationen, Aufhebung der Kritikfähigkeiten, mäßige Enthemmung, Antriebssteigerung, die Apperzeption bessernde, depersonalisations- und assoziationsbeeinträchtigende Erscheinungen hervor. Nach einigen Stunden setzte jedoch in einigen Fällen eine negative Phase mit Gereiztheit, Mißlaunigkeit und Konzentrationsschwäche ein. Eine

solche phasische Reaktion kann vor allem nach Ansicht der Untersucher bei vegetativ labilen Asthenikern aufkommen.

Unter der dauerhaften Medikation von Raulysin wurden in 2-wöchigen Abständen klinische Laboruntersuchungen durchgeführt und kontrolliert. Unerwünschte Sensationen, Blutdruckabfall, haematologische Veränderungen sowie abweichende Befunde des Blut- und Harnstatus und bei den Leberfunktionstests konnten nach Ansicht des Autors nicht erfaßt werden.

Bei Angina pectoris-Zuständen (2 Fälle), bei den Indikationen cardialer Arrhythmie, Patienten mit degenerativen Myocardschäden, sowie bei Myocardinfarkten und Coronarinsuffizienzen habe man einen negativen oder positiven Einfluß auf die elektrocardiographischen Verlaufsbefunde nicht objektivieren können. Keine typischen Veränderungen habe man an den gemessenen Werten der Glomerulusfiltration und des effektiven Nierenplasmastromes erkennen können. In 2 Fällen hätten 20 mg Raulysin der Inulin-Infusion zugesetzt, wobei vorher die normale Nierenfunktion durch Phenolrot-, Inulin- und PAH-Clearance als Ausgangslage gesichert war, keinen Hinweis auf eine Steigerung der Nierendurchblutungsgröße ergeben. Zur Beobachtung standen weiterhin 6 klinisch verwertbare Fälle von Azotämie bei Niereninsuffizienzen, bei denen die Wirksamkeit von intravenöser und oraler Raulysin-Applikation geprüft werden konnte. Auffallend war die funktionelle Besserung von 4 Patienten mit einer Azotämie. Es kam zu einer deutlichen Verbesserung der Diurese, mit nach und nach gebesserter Proteinurie und Rückgang der Retentionsstoffe im Blut. Auch in 2 weiteren Fällen konnte eine vollständige Normalisierung des Rest-N erzielt werden. Der günstige antiemetische Effekt, nach Ansicht des Autors durchaus auf die Wirkung des Präparates zurückzuführen, war in diesen Verlaufsbeobachtungen sehr eindrucksvoll. Die geprüften Fälle von Niereninsuffizienz, bei denen unter Raulysintherapie vorübergehend eine Senkung

der Azotämie zu verfolgen war, sind für einen therapeutischen Effekt nicht beweisend gewesen. Die bisher vorliegenden Clearance-Untersuchungen hätten keinen Hinweis auf eine Steigerung der Nierendurchblutungsgröße unter 20 mg Raulysin-Infusion ergeben. In einem Fall sei sogar bei der Clearance-Untersuchung eine geringe Erniedrigung der glomerulären Durchblutung mit einer verminderten Filtrationsfraktion eingetreten.

Ergebnisse der Selbstversuche mit Lygosin^(R)

Im Selbstversuch habe ich an mir das Mittel in einer Dosierung von 10, 20, 30 und 40 mg intravenös erprobt und fast ausschließlich eine gute Verträglichkeit feststellen können. Übereinstimmend mit den Versuchspersonen konnte ich bis zu einer Dosis von 30 mg Lygosin^(R) keine Nebenwirkungen verspüren. Lediglich bei 10 und 20 mg i. v. glaubte ich frischer und leistungsfähiger zu sein. Bei der Injektion von 30 mg verspürte ich eine Zunahme der Herzfrequenz, die vermutlich auf das Präparat zu beziehen ist. Ob die Verstärkung der vorher schon vorhandenen Kopfschmerzen damit im Zusammenhang steht, kann ich nicht mit Bestimmtheit sagen, die Möglichkeit besteht aber durchaus. Nach der i. v. Gabe von 40 mg Raulysin verspürte ich dagegen ein Gefühl der inneren Unruhe, ein Unbehagen, eine vorübergehende Benommenheit und anschließend nach einigen Minuten kurzfristige Erhöhung der Herzfrequenz mit zunehmendem Wärmegefühl im ganzen Körper, sowie eine geringe Transpiration.

4. Beurteilung und Diskussion der klinisch-experimentellen Ergebnisse

Die klinischen Prüfungen, soweit sie im Rahmen dieser Arbeit möglich waren, zeigten in ihren Resultaten im wesentlichen keine Abweichung von den Befunden anderer Autoren.

Die Ergebnisse der eigenen kreislaufanalytischen Untersuchungen (Tab. 7) ergaben unter der i. v. Medikation von 20 mg Lygosin^(R) eine Erniedrigung des peripheren Strömungswiderstandes und ein gesteigertes Herzminutenvolumen. Durch die günstige Beeinflussung der Hämodynamik und durch Vasodilatation bewirkt das Rauwolfia-Alkaloid Raubasin eine Steigerung der peripheren Durchblutung auf fast das Doppelte. Die Kreislaufwirkung, die auf Hemmung des Vasomotorenzentrums, Herabsetzung der Erregbarkeit vasokonstriktorischer Ganglienzellen der Peripherie, unmittelbaren Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur und Hemmung der adrenergischen Innervation beruht, scheint somit übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren die wichtigste und für Lygosin^(R) charakteristische Eigenschaft zu sein. Bei normalem Blutdruck und intakter Kreislaufregulation besitzt Raubasin einen schwachen antihypertensiven Effekt, jedoch unterstützt es durch seine periphere Gefäßerweiterung die blutdrucksenkende Wirkung von Reserpin und Rescinnamin.

Jene genannten Eigenschaften und Wirkungen von Lygosin^(R) konnte B. Knick an einem internistischen Krankengut von 34 Fällen an der medizinischen Universitätsklinik Mainz untersuchen, bei denen es sich hauptsächlich um periphere arterielle Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten verschiedener Lokalisation und Genese handelte. Der überwiegende Anteil der untersuchten Patienten war bezüglich der Verschlußkrankheiten angiographisch abgeklärt worden. Als initiale Dosis wurde die tägliche Infusion einer Menge von 20 mg angesetzt und in Einzelfällen die Infusionsdosis auf 40 - 50 mg erhöht. Bei 22 Probanden aus der Gruppe der arteriellen Verschlußkrankheiten konnte der Erfolg der Lygosin^(R)-Therapie positiv gewertet werden. Verbesserungen der Gehleistung waren bei der Claudicatio intermittens und bei frischen Fällen mit Gefäßverschluß zu verzeichnen, wobei sich die parenterale Dosis von 20 - 30 mg und die orale Therapie von 40 mg als Tagesmenge wirksam bewährte.

Wie aus den graphischen Darstellung und Tabellen der ergospirometrischen Ergebnisse (Tab. 1 - 5 und Abb. 3 - 7) leicht zu ersehen ist, bewegt sich die Mehrzahl der Meßgrößen nach Medikation innerhalb der angegebenen Schwankungsbreite von $\pm 10\%$ der Placebo-Werte. Für Lygosin^(R) lassen die Ergebnisse eine weitere Differenzierung mit der spiroergometrischen Methode nicht zu, so daß für dieses Pharmakon keine spezifische Wirkung bezüglich des cardiopulmonalen Systems anhand der Versuchsreihen objektivierbar ist. Auch für die unterschiedliche Dosierung läßt sich keine gesetzmäßige Veränderung des O_2 -Verbrauches im Bereich der Vita maxima gegenüber den Placebo-Versuchen nachweisen. Ebenso zeigte die Differenz zwischen den Meßwerten vor und nach der Medikamentenapplikation mit dem Vorzeichentest keine signifikante Abweichung. Der Vergleich zwischen Gruppen und Höhe der Dosierung hinsichtlich der Größe der Differenzen der ergospirometrischen Werte zeigte auch mit dem Kruskal-Wallis-Test keine statistische Auffälligkeit oder Signifikanz. (Tab. 6)

Sämtliche von den Kontrollversuchen abweichende Meßergebnisse können nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit eingereiht werden.

Aus den Untersuchungsergebnissen am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK (Tab. 8) resultiert dagegen eine allgemeine Steigerung der Reaktionsfähigkeit nach Medikation gegenüber den Placebo-Versuchen. Da diese Untersuchungen nur orientierenden Charakter besaßen, wurde der Versuch einer weiteren Differenzierung der Ergebnisse unterlassen.

Die psychotrope Wirkung von Raubasin, wie sie in der Literatur angeführt wird, kommt somit in den Resultaten des Reaktionstests zum Ausdruck. Es kommt zu einer milden und allmählich einsetzenden Steigerung der psychischen Aktivität in dem es primär den psychischen Antrieb reguliert und die

Stimmung fördert. Ein erneutes reaktives Absinken der Leistungsfähigkeit - wie etwa nach zu starker allgemeiner Stimulation - ist bei der Lygosin^(R)-Behandlung nicht zu befürchten. In bezug auf den psychotropen Effekt ergab sich somit eine primäre psychische Wirksamkeit auf Antrieb, Stimmung und Bewußtsein.

D. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Lygosin^(R) (Raulysin, Raubasin, Ajmalicin, Delta-Yohimbin u. a. Termini) besitzt einen psychotropen Effekt auf alle psychischen Funktionen und einen peripher durchblutungsfördernden Effekt. Lygosin^(R) reguliert den psychischen Antrieb und die Stimmung, was am Reaktionsgerät nach RIEFFERT und BECK in orientierenden Untersuchungen bestätigt werden konnte.

Die am Drehkurbelergometer durchgeführten Prüfungen zeigten jedoch keine nennenswerte Beeinflussung der psychosomatischen Leistungsfähigkeit des cardiopulmonalen Systems. Die mit dem Vorzeichentest und Kruskal-Wallis-Test geprüften Ergebnisse erwiesen sich statistisch als nicht signifikant.

Über die Bewertung der klinisch-therapeutischen Ergebnisse und Anwendungsmöglichkeiten kann man im Hinblick auf den starken peripher-sympathicolytischen Effekt zusammenfassend sagen, daß das nichtsedierende Rauwolfia-Alkaloid Raubasin bei Behandlung spastisch-ischämischer arterieller Durchblutungsstörungen günstige Erfolge erwarten läßt. Folgende Indikationen würden sich somit erfolgreich erweisen: periphere Durchblutungsstörungen, Morbus Raynaud, obliterierende Arteriitis und zirkulatorische Parästhesien. Darüber hinaus können auch günstige therapeutische Resultate bei zerebralen Durchblutungsstörungen erzielt werden.

Im ganzen läßt sich vorläufig resumieren, daß sich über die bisher bekannten geriatrischen Beeinflussungsmöglichkeiten durch Raubasin bei internen Indikationen evtl. Ansatzpunkte in der Behandlung spastischer Restzustände, bei Krankheitsbildern mit zentralem Erbrechen, bei Azotämien u. a. ergeben, die eine weitere klinische und experimentelle Prüfung lohnen.

Raubasin dürfte auf Grund der bisherigen Beobachtungen

in Zukunft eine hervorragende Bedeutung und eine besondere therapeutische Rolle in der Geriatrie spielen. Bei der enormen Wichtigkeit, die im Stoffwechsel des alternden Menschen dem Vitaminhaushalt zukommt, liegt es nahe, auch noch andere Raubasin-Vitamin-Kombinationspräparate als nur das Mitavin^(R) in die Therapie der Versagenszustände des mittleren und höheren Alters einzuführen. Durch den ständig steigenden Anteil älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung stellt sich der gerontologischen Forschung die vordringliche Aufgabe, Wege für ein gesundes Altern zu finden.

L i t e r a t u r

- 1.) Achelis, J.D., Kroneberg, G.:
Neue Alkaloide aus Rauwolfia serpentina
Naturw. 40 (1953) 625
- 2.) Allert, M.L.:
Begleitwirkungen, Komplikationen und Gefahren
der Therapie mit Psychopharmaka
Münch. med. Wschr. 107 (1965) 2493
- 3.) Bartels, H., Büchert, E., Hertz, C.W., Rodewald, G.,
Schwab, M.:
Lungenfunktionsprüfungen, Methoden und Beispiele
klinischer Anwendung
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1959) 426 S.
- 4.) Beecher, H.K.:
The powerful Placebo
J. Amer. Med. Ass. 159 (1955) 1602
- 5.) Betzien, G.:
Ein neues Geriatrikum
Therap. Monat. 10 (1960) 252
- 6.) Blaschke, F.:
Zur Therapie des Altershochdrucks
Landarzt, Stuttgart 38 (1962) 1189
- 7.) Böger, A., Wezler, K., Deppe, B.:
Die Dynamik des menschlichen Kreislaufes unter
der Wirkung von Kreislaufmitteln
Arch. exper. Path. Pharmac. 189 (1938) 480
- 8.) Bracharz, H., Laas, H., Betzien, G.:
Zur Therapie des Hochdrucks
Med. Klin. 60 (1965) 138
- 9.) Brüner, H., Jovy, D., Klein, K.E.:
Ein objektives Meßverfahren zur Feststellung der
psychomotorischen Leistungsbereitschaft
Internat. Zschr. für angewandte Physiol. einschl.
Arbeitsphysiologie 18 (1960) 306
- 10.) Clauser, G.:
Psychotherapie-Fieber
(Einführung in die Psychotherapie innerer Krank-
heiten)
Thieme, Stuttgart, 2. Aufl. (1963) 213 S.
- 11.) Clauser, G.:
Magie der Arznei
Therap.woche, Karlsruhe 7 (1956/57) 72
- 12.) Clauser, G., Klein, H.:
Kritische Übersicht über das Placebo-Problem
Münch. med. Wschr. 99 (1957) 896
- 13.) Frankenstein, F.:
Die Behandlung psychischer Versagenszustände des
höheren Lebensalters mit Raubasin
Med. Klin. 55 (1960) 1686

- 14.) Gebhardt, H.:
Grundriß der Pharmakologie, Toxikologie und
Arzneimittelverordnungslehre
Müller & Steinicke, München (1951) 15. Aufl. 466 S.
- 15.) Gitter, A., Heilmeyer, L.:
Taschenbuch Klinischer Funktionsprüfungen
Fischer, Jena (1961) 7. Aufl. 521 S.
- 16.) Haak, E., Popelak, A., Spingler, H., Kaiser, F.:
Isolierung von Yohimbin und Serpentin aus *Rauwolfia*
canescens Linn. Raubasin identisch mit
Py-Tetrahydroserpentin
Naturw. 41 (1954) 479
- 17.) Hauschild, F.:
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
Thieme, Leipzig (1958) 1106 S.
- 18.) Heinemann, H.:
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft
Chem. Ber. 6 (1934) 15
- 19.) Heinrich, K.:
Neue Behandlungsmöglichkeiten psychischer Störungen
Die Umschau in Wissenschaft und Technik 4 (1962) 108
- 20.) Hofmann, A.:
Die Chemie der *Rauwolfia*-Alkaloide unter Berücksichtigung neuester Ergebnisse
Planta med. Stuttgart 5 (1957) 145
- 21.) Hofmann, A.:
Die Isolierung weiterer Alkaloide aus *Rauwolfia*
serpentina Benth.
Helvet. chem. acta 37 (1954) 849
- 22.) Janz, H.W.:
Medikamentöse Beeinflussung der Psyche - Ein
Problem unserer Zeit
Sonderdruck aus 'Ärztl. Mitt.'
Dtsch. Ärztebl. 23 (1959), 6, 6
- 23.) Julich, H., Behn, P., Klink, K.:
Zum Aussagewert von Lungenfunktionsprüfungen
und zur apparativen Ausstattung von Lungen-
funktionslaboratorien
Med. Klin. 58 (1963) 1627
- 24.) Kerstein, G.:
Zur Geschichte der *Rauwolfia*
Planta med. Stuttgart 5 (1957/58) 131
- 25.) Kleinsorge, H.:
Therapie innerer Erkrankungen
Fischer, Jena (1966), 3. Aufl., 1241 S.
- 26.) Knick, B.:
Die verkehrsmedizinische Bedeutung psychotroper
Pharmaka
Hefte Unfallhk., Berlin 71 (1962) 140

- 27.) Knick, B.:
Indikationen und Grenzen neuer Psychopharmaka
in der Inneren Medizin
Hess. Ärztebl., Sonderdruck aus Heft 3,
(März 1962) 23. Jahrgang
- 28.) Knick, B.:
Beachtung verkehrsmedizinischer Gesichtspunkte
bei Verordnung von Psychopharmaka
'Ärztl. Mitt.' Dtsch. Ärztebl. 46 (1962) 35
- 29.) Knipping, H.W., Bolt, H., Valentin, H., Venrath, H.:
Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken
Thieme, Stuttgart (1960) 2. Aufl. 638 S.
- 30.) Knoll, H.:
Über die psychische Wirksamkeit des Raubasin
Med. Klin. 55 (1960) 115
- 31.) Kraft, H.-G.:
Verkehrstüchtigkeit nach Gebrauch zentraler
Stimulantien
Sonderdruck aus 'Arzneimittel-Forsch.' Aulendorf
12 (1962) 1071
- 32.) Kreienberg, W.:
Verkehr, Medizin und Arzt
Dtsch. Ärztebl. 63 (1966) 1436
- 33.) Kreienberg, W.:
Grundgedanken über die Beeinflussung der Verkehrs-
tüchtigkeit
Votr. der 15. Wiss. Ärztetagung, 4.-6. Dezember 1964
in Nürnberg
München, Schriftreihe der Bayerischen Landes-
ärztekammer Bd. 3, 231
- 34.) Kroneberg, G.:
Pharmakologie des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin
(Delta-Yohimbin-Ajmalicin)
Sonderdruck aus "Arch. exper. Path. Pharmak."
Bd. 233 (1958) 72-97
- 35.) Kroneberg, G., Achelis, J.D.:
Adrenolytische und sympathicolytische Wirkungen
von zwei neuen Rauwolfia Alkaloiden "Raupin" und
"Raubasin" am Blutdruck und an der Nickhaut der
Katze
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf 4 (1954) 270
- 36.) Kroneberg, G., Graf, K., Overbeck, W.:
Kombinationswirkungen der Rauwolfia-Alkaloide
Reserpin und Raubasin
Arch. exper. Path. Pharmak. 228 (1956) 169
- 37.) Kuemmerle, H.P., Senn, A., Rentchnik, P., Gossens, N.:
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Thieme, Stuttgart (1960) 1286 S.
- 38.) Kühns, K., Brahms, O.:
Die Prognose der essentiellen Hypertonie
Steinkopff, Darmstadt (1964)

- 39.) Kuschinsky, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
Thieme, Stuttgart, 3. Aufl. (1963) 668 S.
- 40.) Kuschinsky, G.:
Über die Beurteilung der Wirkung neuer Arzneimittel
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1287
- 41.) Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Thieme, Stuttgart, 1. Aufl. (1964) 332 S.
- 42.) Lasagna, L., Mosteller, F., Felsing, J.M.,
Beecher, H.K.:
A Study of the Placebo Response
Amer. J. Med. 16 (1954) 770
- 43.) Leslie, A.:
Ethics and Practice of Placebo Therapie
Amer. J. Med. 16 (1954) 854
- 44.) Lian, C.:
A propos du traitement médical des spasmes artériels
et des artérites oblitérantes
Presse méd. Paris, 65 (1957) 1477
- 45.) Meyler, L.:
Side effects of drugs
Excerpta med. foundation, Amsterdam 4. Edition
(1963) 356 Pages
- 46.) Neuss, N., Boaz, H.E. and Forbes, J.W.:
Isolation and Charakterization of Two New Alkaloids
from Rauwolfia serpentina Benth.
J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) 3234
- 47.) Piere, Wahl, Casalonga, Ambrosi, Doucet:
Résultats de l'étude d'un nouvel alcaloïde
sympathicolytique, la raubasine, dans le
traitement des artérites
Presse méd. Paris, 65 (1957) 1569
- 48.) Reindell, H., König, K. und Hoffmann, G.:
Die Belastungsinsuffizienz des Herzens, Diagnostik
und Behandlung aus "Studienreihe Boehringer", Forum 9
(Oktober 1965) 77 S.
- 49.) Rieffert, J.B. zitiert:
nach Simoneit, M.: Charakterologische Auswertung von
Reaktionsprüfungen
Arch. Psychol. 83 (1932) 357
- 50.) Rösner, K.:
Die Anwendung neuerer psychotroper Pharmaka
in Kleinsorge, H.: Therapie innerer Erkrankungen
Fischer, Jena, 3. Aufl. (1966) 84
- 51.) Rossier, P.H., Bühlmann, A., Wiesinger, K.:
Physiologie und Pathophysiologie der Atmung
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 2. Aufl.
(1958) 395 S.

- 52.) Rote Liste 1965, Editio Cantor,
Aulendorf (1965) 1380 S.
- 53.) Schwidder, W.:
Psychosomatik und Psychotherapie bei Störungen
und Erkrankungen des Verdauungstraktes
Docum. Geigy, Acta psychosomat. 7 (Juni 1965) 87 S.
- 54.) Scholibo, T.:
Raubasin in der Geriatrie
Tonbandzeitung
Medicus, Berlin, April 1960
- 55.) Selbach, H.:
Über die vegetative Dynamik in der psychiatrischen
Pharmakotherapie
Dtsch. med. J. 16 (1961) 524
- 56.) Simma, K.:
Psychisch wirksame Medikamente in der Praxis
Wien. klin. Wschr. 24 (1960) 441
- 57.) Simoneit, M.:
Charakterologische Auswertung von Reaktionsprüfungen
Arch. Psychol. 83 (1932) 357
- 58.) Stein, E.:
Die klinischen Wirkungen der Rauwolfia Alkaloide
Planta med., Stuttgart, 5 (1957) 165
- 59.) Uhlmann, I., Klemm, I., Liebing, G.:
Tabelle zur Geschichte der Medizin aus "Schlag nach -
Gesundheit"
Bibliographisches Institut, Leipzig
1-125. Tausend (1956) 637
- 60.) Wagner, H.J.:
Die medikamentöse Beeinflussung der Leistungsfähigkeit
und ihre Bedeutung für die Verkehrssicherheit
Münch. med. Wschr. 7 (1959) 275
- 61.) Wagner, K., Wagner, H.J.:
Mißbrauch und Sucht im Hinblick auf den Verkehr
aus Handb. "Sucht und Mißbrauch" von F. Laubenthal,
Thieme, (1964) 402
- 62.) Wesslau, E.:
Hochdruckbehandlung herzogeschädigter Patienten
Therap. woche, Karlsruhe 12 (1962) 338
- 63.) Wexler, K.: Böger, A.:
Klinische Funktionsdiagnostik
Erg. Physiol. 41 (1939) 359, 427
- 64.) Wirth, W.:
Hypnotika, Narkotika, Psychopharmaka in verkehrs-
medizinischer Betrachtung
Vorträge der 15. Wissenschaftlichen Ärztetagung,
Nürnberg, 4.-6. Dezember 1964
München, Schriftreihe der Bayerischen Landesärzte-
kammer, Bd. 3, 239

- 65.) Wolf, S.:
Effects of Suggestion and Conditioning on the
action of chemical agents in human subjects
J. Clin. Invest. 29 (1950) 100

Lebenslauf

Am 21. Mai 1939 wurde ich als Sohn des Zahntechnikers Heinrich Knopf und dessen Ehefrau Ingeborg, geb. Volk, in Naumburg an der Saale geboren.

Von 1945 bis 1953 besuchte ich die Grundschule und trat anschließend nach bestandener Abschlußprüfung in die Oberschule in Naumburg/Saale ein. Dort legte ich am 30. Juni 1957 die Reifeprüfung und am 24. März 1958 die Ergänzungsprüfung zu diesem Ostabitur am Staatlichen Nordpfalzgymnasium in Kirchheimbolanden/Pfalz ab.

Vom 2. Mai 1958 an war ich als Student der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert, wo ich am 22. Oktober 1959 meine naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 29. April 1961 die Ärztliche Vorprüfung abgelegt habe. Nach anschließendem klinischen Studium von sechs Semestern an den Mainzer Universitätskliniken bestand ich am 31. Juli 1964 die Ärztliche Prüfung.

Vom 16. Oktober bis 31. März 1966 war ich als Medizinalassistent auf der gynäkologischen und chirurgischen Abteilung im St. Rockus-Krankenhaus in Mainz-Mombach tätig. Seit dem 1. April 1966 bin ich an der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz.

